

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Marie-Félix Raymond PULVENIS

Moniteur de Bactériologie à la Faculté
Né à Port-Louis (Ile Maurice), le 22 février 1905.

RECHERCHES SUR
LA SYPHILIS EXPÉRIMENTALE
DU LAPIN

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE BACTÉRIOLOGIE DE LA FACULTÉ)

Président : A. LEMIERRE, Professeur.

MASSON ET C^{ie}, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, Boulevard Saint-Germain, PARIS (VI^e)

1933

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Marie-Félix Raymond PULVENIS

Moniteur de Bactériologie à la Faculté
Né à Port-Louis (Ile Maurice), le 22 février 1905.

RECHERCHES SUR
LA SYPHILIS EXPÉRIMENTALE
DU LAPIN

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE BACTÉRIOLOGIE DE LA FACULTÉ)

Président : A. LEMIERRE, Professeur.

MASSON ET C^{ie}, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, Boulevard Saint-Germain, PARIS (VI^e)

1933

I. — *Professeurs :*

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	(néant).
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	DELRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	MARION.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	MAURICE VILLARET.
Clinique médicale	{ CARNOT.
	{ BEZANÇON.
	{ ACHARD.
	{ MARCEL LABBÉ.
Hygiène et clinique de la 1 ^{re} enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOB COURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	{ LENORMANT
	{ CUNÉO.
Clinique chirurgicale	{ GRÉGOIRE.
	{ GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
	{ COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	{ BRINDEAU.
	{ JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	PIERRE DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD.
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE.

II. — *Agrégés en exercice :*

ALAJOUANINE	ECALLE	LAROCHE (Guy)	PIÉDELIEVRE
AUBERTIN	FEY	LEVEUF	PORIES
BENARD (HENRI)	GASTINEL	LÉVY-VALÉNSI	QUÉNU
BROCQ	GATELLIER	LIAN	RICHT
BRULÉ	DE GAUDAR D'ALLAINES.	MILLOT	SANNIE
BUSQUET	GIROUD	MONDOR	SÉZARY
CADENAT	HARVIER	MOREAU	VALLÉRY-RADOT
CATHALA	HAZARD	MOULONGUET	(Pasteur)
CHABROL	HOVELACQUE	MOURE	VAUDESCAL
CHAILLEY-BERT.	HUGUENIN	MULON	VELTER
CHEVALLIER	HUTINEL	OBERLING	VERNE
DOGNON	JOANNON	OLIVIER	VIGNES
DONZELOT	LABBÉ (HENRI)		

III. — *Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens :*

GUÉNIOT	LEROUX	RETTERRER	ZIMMERN
LEQUEUX	NEVEU-LEMAIRE		

IV. — *Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent :*

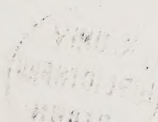
ABRAMI	BASSET	MOCQUOT	LE LORIER
CHIRAY	CHEVASSU	PROUST	LEVY-SOLAL
DEBRE	HEITZ-BOYER	SCHWARTZ	METZGER
DUVOIR	MATHIEU		

V. — *Chargés de cours :*

MAUCLAIRE	CHAILLEY-BERT	LEDoux-LEBARD	WEILL-HALLÉ
FREY			



MEIS ET AMICIS





Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MONSIEUR LE PROFESSEUR A. LEMIERRE

Professeur de Clinique des Maladies Infectieuses,
Membre de l'Académie de Médecine,
Officier de la Légion d'Honneur,

*qui a bien voulu nous accueillir dans son
laboratoire de la Faculté, et nous faire
le grand honneur de présider cette thèse.
Hommage de respectueuse gratitude.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P. GASTINEL

Chevalier de la Légion d'Honneur,

*qui nous a permis de réaliser ce travail
en nous associant à toutes ses recherches.
Témoignage de reconnaissance respec-
tueuse et de profonde affection.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ A. PHILIBERT

Chef des Travaux Pratiques de Bactériologie,
Chevalier de la Légion d'Honneur,

*avec nos respectueux remerciements pour
toutes les facilités de travail qu'il a bien
voulu nous accorder, et l'extrême bien-
veillance qu'il nous a toujours témoignée.*

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

M. LE PROFESSEUR P. DELBET.
M. LE PROFESSEUR WIDAL (*in memoriam*).
M. LE PROFESSEUR A. BAUDOUIN.
M. LE PROFESSEUR J.-L. FAURE.
M. LE DOCTEUR GUIMBELLOT.
M. LE PROFESSEUR M. VILLARET.
M. LE DOCTEUR AVIRAGNET.
M. LE DOCTEUR LORTAT-JACOB (*in memoriam*).
M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LÉVY-SOLAL.

A MES CAMARADES DU LABORATOIRE DE BACTÉRIOLOGIE DE LA FACULTÉ

MM. LES DOCTEURS ADIDA, GALLERAND, NÉVOT
PENET, TAVENNEC

A MES AUTRES MAÎTRES ET AMIS DANS LES HOPITAUX

MM. LES DOCTEURS LEGRAIN (*in memoriam*)
SOLENTE, AUBOUX.

AVANT-PROPOS

Nous rapporterons dans cette thèse nos recherches sur la syphilis du *lapin*, en les groupant dans les différents chapitres suivants :

- Les manifestations de la syphilis expérimentale du lapin.
- La syphilis expérimentale et les facteurs modifiant son évolution.
- La syphilis inapparente.
- L'immunité dans la syphilis expérimentale du lapin : sa nature ; recherches sur l'immunité locale ; notion de l'immunité histiogène et de l'allergie.
- La réaction de Meinicke dans la syphilis expérimentale du lapin.
- Conclusions.

Dans nos expériences, nous avons utilisé trois souches différentes :

1° *Souche L*, isolée au laboratoire de la Faculté en 1930, en partant d'un chancre humain.

2° *Souche T* = souche Truffi, obligeamment fournie par M. Levaditi.

3° *Souche H* : nous dénommons ainsi une souche provenant du laboratoire du professeur Hoffmann, de Bonn, aimablement envoyée par les soins du Dr Photinos (Isolée d'un chancre humain en 1925).

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

Les recherches effectuées depuis quelques années sur la syphilis du lapin ont démontré toute l'importance que cet animal pouvait avoir dans les études de syphilis expérimentale.

Grâce à son utilisation, de multiples travaux ont été réalisés, et aujourd'hui le chapitre de la syphilis du lapin est un des plus riches en documentation. Non seulement les auteurs ont étudié toutes les modalités de l'infection expérimentale de cet animal, mais encore c'est en le prenant comme réactif qu'ils ont précisé les actions thérapeutiques de divers médicaments, et abordé sur de nouvelles données le problème de l'immunité.

C'est aussi sur le lapin qu'a été surtout confirmée la réalité des syphilis inapparentes qui représentent sans conteste une des plus intéressantes acquisitions expérimentales. Nous ne retiendrons que pour mémoire les tentatives de Haensell (1) en 1881, qui semble bien avoir déterminé une kératite de l'œil du lapin, mais à cette époque aucune identification bactériologique ne pouvait être fournie et les lésions obtenues furent considérées comme de nature tuberculeuse.

Reprenant en 1905, ces expériences, Siegel (2) et W. Schultze (3) utilisèrent comme matériel un chancre ou le sang d'un syphilitique en période secondaire, ou encore du sang et des fragments de rein de singe infecté. Ils firent des inoculations sur l'iris d'une série de lapins, ou des scarifications à la face interne de l'oreille. Les

(1) HAENSELL. *Arch. f. Opth.*, 1881, t. XXVII, p. 93.

(2) SIEGEL. *Abhandl. der Kgl. preuss. Akad.*, 1905 ; *Medizin Klinik*, 1905, n° 56, p. 1449 ; *Munch. med. Woch.*, 1906, nos 28 et 29.

(3) SCHULTZE. *Klin. Monatsblat. f. Augenheilk.*, 1905, p. 19 ; *Ziegler's Beitr. f. pathol. Anat.*, 1906, vol. XXXVI, p. 180.

auteurs obtinrent des résultats positifs, et purent avec les accidents ainsi provoqués syphiliser des singes qui présentèrent un chancre et des accidents secondaires.

Pour la première fois, Bertarelli et Volpino (1), en 1906, décelèrent dans les lésions oculaires expérimentales, la présence du tréponème pâle. Bertarelli put transmettre la kératite de lapin à lapin. Les résultats obtenus ne furent pas admis sans discussion, et de nombreux auteurs estimaient qu'il s'agissait seulement d'une pullulation au point inoculé; pour eux, la présence des spirochètes n'affirmait pas la réelle réceptivité du lapin à l'égard de la syphilis.

On considérait alors essentiellement l'espèce simienne comme seule apte à contracter l'infection syphilitique.

Les débats de cette époque sont clos aujourd'hui et les travaux de Bertarelli reçoivent une confirmation chaque jour.

Bornons-nous à rappeler à cet égard, les résultats similaires de Hoffmann (2), Hoffmann et Zurbelle (3), Tomaszewski (4), Uhlenhuth et Mulzer (5), Levaditi et Yamamouchi (6), Milian et Roussel (7), etc...

À la même époque, Parodi (8) montra que le testicule du lapin est un lieu d'élection pour syphiliser l'animal.

En 1908, Levaditi et Yamamouchi (9) obtiennent un chancre sur

(1) BERTARELLI. Ueber die Transmission der Syphilis auf das Kaninchen. *C. Bac.*, 1906, t. XLI, p. 320; *Rivista d'Igiene*, 1906, vol. XVII et XVIII.

(2) HOFFMANN, LÖHE, P. MULZER. Syphilitischer Initialaffekt der Bauchhaut an der Einstichstelle nach Impfung in die Hoden von Affen und Kaninchen. *D. m. W.*, 1908, p. 1183. HOFFMANN. Mitteilungen über experimentelle syphilis (Sekundäre syphilide, primäres Hornhautsyphilom). *M. m. Wochenschr.*, 1911, p. 665.

(3) HOFFMANN und ZURHELLE. Zum Klinischen und Histologischen bildeder syphilitischen impfkeratitis (des primären Hornhautsyphiloms) Beim Kaninchen. *Klin. Wochenschr.*, 1923, 1875; *Derm. Ztschr.*, 1924, t. XLI, p. 193.

(4) TOMASZEWSKI. *D. m. Wochenschr.*, 1907, p. 1023.

(5) UHLENHUTH und MULZER. Beitrag zur exp. Pathol. u. Therap. der Syphilis der Kaninchen. *Berlin*, 1913, Springer, édit.

(6) LEVADITI et YAMAMOUCI. Recherches sur l'incubation de la syphilis. *Ann. Inst. Past.*, 1908, p. 763.

(7) MILIAN et ROUSSEL. Les kératites syphilitiques du lapin. *Progrès médical*, 16 janvier 1909, p. 33.

(8) PARODI. Ueberdie uebertragung der syphilis auf den Hoden des Kaninchens. *C. Bac.*, 1907, t. XLIV, p. 428.

(9) LEVADITI et YAMAMOUCI. Inoculation de la syphilis au prépuce du lapin. *C. R. Soc. Biol.*, 1908, t. LXIV, p. 957.

le prépuce du lapin, et l'année d'après, Truffi (1) indique la technique des inoculations sous-scrotales.

Un chapitre nouveau fut ouvert lorsque les recherches de Uhlenhuth et Mulzer (2) et celles de Brown et Pearce (3) mirent en évidence la possibilité des généralisations syphilitiques tardives, surtout après introduction de virus syphilitique par voie endo-veineuse ou intracardiaque.

Il est dès lors possible de reproduire la symptomatologie des accidents humains.

Signalons enfin, dans cette rapide revue historique, les travaux récents sur les inoculations viscérales : inoculations intracérébrales (Levaditi et Lépine (4), Matsumoto (5), etc...), intrasurrénales (P. Gastinel et R. Pulvenis) (6).

(1) TRUFFI. Ueber die Uebertragung eines menschlichen syphilitischen primäraffektes auf die Haut des Kaninchens. *C. Bac.*, 1909, t. XLVIII, p. 597 ; Uebertragung der syphilis auf des Kaninchens. *C. Bac.*, 1909, t. LII, p. 555.

(2) UHLENHUTH und MULZER. *Arb. Kais. Gesch.*, 1910, t. XXXIV.

(3) BROWN and PEARCE. The production of generalized syphilis in the rabbit by local inoculation. *Med. Rec.*, N. Y., 1920, t. XCVIII, p. 288 ; *Tr. Ass. Am. Physicians*, 1920, t. XXXV, pp. 291-298. Experimental production of clinical types of syphilis in the rabbit. *Arch. Dermat. a. Syph.*, 1921, t. III, pp. 254-262, etc.

(4) LEVADITI, LÉPINE, SANCHIS-BAYARRI. Contribution à l'étude expérimentale du mécanisme pathogénique de la parasyphilis. *Paris Médical*, 9 mars 1929, t. 1, pp. 236-243.

(5) MATSUMOTO. Experimental syphilis and Frambæsia, etc... *Monographiæ Actorum Dermatologicorum*, Kyoto, 1930.

(6) P. GASTINEL et R. PULVENIS. Sur l'étude comparative de l'inoculation du tréponème pâle dans le cerveau et la capsule surrénale du lapin. *C. R. Soc. Dermat. et Syph.*, 1931, p. 1490.

CHAPITRE II

LES MANIFESTATIONS DE LA SYPHILIS EXPÉRIMENTALE DU LAPIN

SOMMAIRE. — *La syphilis oculaire.* — *La syphilis génitale : chancre de la vulve, du prépuce, du scrotum, l'orchite.* — *Technique des inoculations.* — *Evolution clinique.* — *Autres inoculations extragénitales : chancre du dos, de la région paranasale.* — *Inoculations intraviscérales : intracérébrale, intrarachidienne, intraneurale, intrasurrénale.* — *La syphilis généralisée : voie endoveineuse et intracardiaque.*

Au seuil de ce chapitre, disons tout de suite qu'il n'est pas dans notre intention de décrire tout au long les lésions que peut provoquer chez le lapin, l'inoculation du tréponème pâle ; ce serait faire double emploi avec les ouvrages classiques de syphilis expérimentale auxquels nous renvoyons le lecteur.

Nous prendrons cependant ici la liberté de rappeler aussi rapidement que possible les *principaux* aspects des lésions syphilitiques du lapin, selon le mode et la voie d'inoculation, cela dans l'unique but de donner un caractère d'homogénéité à ce travail, et d'en rendre la lecture plus aisée. Nous insisterons surtout sur les lésions que nous avons observées et les techniques expérimentales auxquelles nous avons eu recours.

LES MANIFESTATIONS LOCALES DE LA SYPHILIS

I. — SYPHILIS OCULAIRE

La kératite.

1. — *Technique d'inoculation.* — C'est Bertarelli (1) qui, en 1906, fut le premier à obtenir une syphilis oculaire chez le lapin, en introduisant, après kératotomie superficielle, un fragment de tissu syphilitique dans l'épaisseur même de la cornée. Depuis, divers procédés ont été employés : scarifications de la surface cornéenne ; inoculation dans la chambre antérieure de l'œil d'un fragment de tissu syphilitique (Uhlenhuth et Mulzer (2)), ou d'une émulsion poussée avec une aiguille fine (3) ; injection d'une émulsion virulente dans l'espace oculaire rétro-bulbaire (Shibata (4)), dans le sac conjonctival (Shellack (5), Brown et Pearce (6)).

2. — *Clinique.* — Après une incubation variant de 1   5 mois, la syphilis oculaire se traduit par une congestion de la cornée suivie de l'opacification de la zone atteinte, avec prolifération granulomateuse. Cette syphilis oculaire peut se manifester sous les formes différentes de *kératite diffuse*, *kératite chancriforme* ou de *kératite ulcéreuse* sans perforation de la cornée. L'évolution se fait vers la

(1) BUTARELLI, *loc. cit.*

(2) UHLENHUTH und MULZER, *loc. cit.*

(3) Nous recommandons particulièrement cette technique qui nous a paru dans nos recherches d'un emploi aisé, surtout si on a soin de soutirer préalablement un peu d'humeur aqueuse.

(4) SHIBATA. Keratitis due to inoculation with syphilis into the cavity behind the eye-ball. *Ac. Derm.*, 1928, t. XI, p. 349.

(5) SHELLACK. *Arch. Kais. Ges.*, 1912, t. XL, p. 78.

(6) BROWN and PEARCE. Penetration of normal mucous membranes of the rabbit by treponema pallidum, and the influence of this mode of infection upon the course of the disease. *J. Exp. Med.*, 1924, t. XXIX, p. 645 ; *Proc. Soc. exp. Biol.*, 1921-22, t. XVIII.

guérison spontanée en un temps variant de plusieurs semaines à plusieurs mois. Des récidives peuvent avoir lieu 4, 6 et 8 mois après l'inoculation première (Levaditi, Yamamouchi, Fontana (1), Purkauer (2), etc...).

Chancre de la paupière.

Difficile à obtenir après injection intradermique d'une émulsion syphilitique, le chancre de la paupière ressemble beaucoup à certaines formes de lésions primaires de l'homme. Son développement est faible, la nécrose centrale apparaît précocement, et l'évolution générale est très courte.

II. — SYPHILIS GÉNITALE

Chancre de la vulve.

L'insertion d'un fragment de matériel syphilitique, ou l'injection sous-dermique d'une émulsion de chancre, aboutit quelquefois — dans 25 o/o des cas environ (Abe et Adachi) (3) — à la formation d'un chancre typique ne différant en rien du chancre scrotal que nous décrirons longuement plus loin. Soulignons seulement la résistance plus grande de la femelle à la formation d'une lésion locale d'inoculation.

Chancre du prépuce.

Bien que le prépuce soit, chez l'homme, le siège habituel de l'accident primaire, il est loin d'en être de même chez le lapin qui ne réagit à l'inoculation virulente que dans 60 o/o des cas environ. Abe et Adachi (4) ont précisé que le chancre du prépuce se présen-

(1) FONTANA. *Riv. di Igiene e di Sanità pubblica*, 1907, t. XXI, p. 646.

(2) PURKAUER. *Arb. aus. d. Kaisert. Gesundheitsamt.*, 1911, t. XXXVII, p. 569.

(3) ABE and ADACHI. Contribution to the study of experimental syphilis of the rabbit. II. The experimental chancre of the female genitals. *Ac. Derm.*, 1924, t. III, p. 19.

(4) ABE and ADACHI. Contribution to the study of experimental syphilis of the Rabbit III. The experimental chancre of the prepuce. *Ac. Derm.*, 1924, t. IV, p. 317.

taît sous deux aspects plus ou moins différents : (a) l'induration de petite taille, de courte évolution, (b) les chancres de grandes dimensions analogues aux chancres typiques du scrotum, à tissu myxomateux abondant, se nécrosant ou s'ulcérant très souvent.

Chancres scrotaux.

C'est la lésion type du lapin, celle avec l'orchite syphilitique, que l'on manipule quotidiennement au laboratoire.

Déjà en 1908 et 1909, Hoffmann (1) et Truffi (2) l'obtinrent en partant du chancre de l'homme, et Ossola (3), en inoculant un fragment de cornée syphilitique sous le scrotum.

Diverses méthodes permettent de le réaliser, soit qu'on emploie un matériel solide ou des produits liquides. Vu l'importance en syphiligraphie expérimentale des lésions scrotales et testiculaires, nous décrirons les différents modes d'inoculation, tout en étant aussi bref que possible.

1. — *Inoculation d'un matériel solide.* — La technique que nous employons personnellement et que nous trouvons très commode, est la suivante : L'animal placé sur le dos, est fixé sur l'appareil de Malassez. Le testicule étant amené par pression dans le sac scrotal, le pouce et l'index de la main gauche le fixe de façon à l'empêcher de remonter vers l'anneau inguinal. La glande fait ainsi saillie sous la peau scrotale légèrement distendue. Le scrotum est alors sectionné avec des ciseaux fins sur 3 millimètres environ. A la sonde cannelée, nous ménageons une poche sous-scrotale aussi profonde que possible, dans laquelle un fragment du matériel solide (chancre, syphilome, organes divers) est introduit.

La plaie cutanée est fermée avec un crin (4).

On pourrait aussi bien à la manière de Tomaszewski faire la

(1) HOFFMANN, LÖHE, P. MULZER, *loc. cit.*

(2) TRUFFI, *loc. cit.*

(3) OSSOLA. *Gior. Ital. Mal. Ven.*, 1909, t. L, p. 170.

(4) Au lieu de crin, nous avons quelquefois employé une agrafe de Michel, mais ce procédé présente un inconvénient. En effet, l'agrafe se laisse facilement arracher par l'animal, il en résulte une petite plaie qui, bien que ne s'infectant pas, dans l'immense majorité des cas, rend plus malaisé l'observation clinique au moins à ses débuts.

même incision aux ciseaux, mais sur le testicule fixé par pression sous l'anneau inguinal, ou bien encore suivre la technique d'Uhlenhuth et Mulzer qui consiste à remplir un trocart du produit solide à inoculer, à ponctionner le sac scrotal, et une fois l'instrument en place, à pousser aussi loin que possible les fragments au moyen d'un mandrin.

Nous avons utilisé ce dernier procédé, mais en définitive, nous préférons le premier, et nous lui restons fidèle.

2. — **Inoculation d'un produit liquide.** — a) *Provenant d'un matériel solide.* — Le matériel (chancre, orchite, organes divers) prélevé aseptiquement, et autant que possible à la phase d'acmé, est fragmenté en très petits morceaux, puis broyé dans un mortier stérile, avec une petite quantité de sérum physiologique tiède. Le produit de broyage est injecté au moyen d'une seringue ou d'une pipette stérile avec laquelle on ponctionne le sac scrotal, tendu sur le testicule fixé comme dans le cas précédent, et qu'on relâche au fur et à mesure que le liquide est injecté. Asepsie préalable de la peau, et après l'injection, pincement de l'endroit de la piqûre pour éviter la sortie du liquide.

L'inoculation percutanée de Worms consiste à gratter au moyen d'une pipette une petite surface du scrotum, et à laisser ensuite s'écouler sur cette zone scarifiée la sérosité syphilitique préalablement aspirée dans la pipette. Il faut alors continuer à râcler la surface pendant quelques minutes. Worms, avec la souche Nichols, Nothaas et Mulzer avec la souche Kolle-Mulzer, auraient obtenu des résultats très constants en employant cette méthode.

Dans certains cas où le matériel provient d'une orchite syphilitique très développée, on pourrait directement ponctionner le testicule avec une seringue de Pravaz ou une pipette fine, recueillir par aspiration de la sérosité riche en spirochètes et l'injecter directement à l'animal dans le sac scrotal. C'est là une méthode exceptionnellement utilisée, mais qui aurait donné à Bergel des résultats positifs dans 95 o/o des cas. D'après cet auteur, il faut employer une souche très virulente, et répéter l'inoculation 2 ou 3 jours de suite.

En principe, on est toujours obligé de préparer une sérosité par expression du matériel solide.

Citons enfin, pour mémoire, Schellack qui aurait obtenu un

chancre scrotal typique en déposant simplement du matériel testiculaire syphilitique sur la peau intacte du scrotum.

b) *Produits organiques liquides : sang, sérum humain, etc...* — Le sang doit être défibriné dans un récipient en verre stérile contenant des perles de verre.

L'inoculation se fait au moyen d'une seringue ; il faut injecter environ 2 centimètres cubes, et ne pas attendre plus de 10 minutes pour respecter la vitalité du virus syphilitique.

De ces diverses méthodes d'inoculation, celle consistant à insérer dans le sac scrotal un fragment de tissu est sans conteste la plus fidèle. Elle permet de plus d'obtenir des chancres de grandes dimensions.

Mais il est bien évident cependant que, seule l'inoculation par la méthode de scarification se rapproche le plus du mode d'infection naturelle de l'homme.

3. — *Clinique.* — Bien que certains auteurs aient noté quelques caractères particuliers des chancres selon qu'ils se développent sur une zone scarifiée et infectée, après insertion de fragment syphilitique, ou injection d'émulsion virulente sous le scrotum, nous pensons qu'il n'y a pas lieu de retenir ces faits qui alourdiraient inutilement ce chapitre.

Nous décrirons donc ici le chancre survenant à la suite de l'insertion sous-scrotales d'un fragment de matériel syphilitique solide, tel que nous l'avons observé, avec ses différentes modalités cliniques.

Schématiquement, on peut diviser l'évolution du chancre scrotal en quatre stades dont les délais sont éminemment variables.

- 1° incubation ;
- 2° stade de progression ;
- 3° stade d'acmé ;
- 4° stade de régression.

Peu après l'inoculation, apparaît parfois une petite rougeur inflammatoire qui disparaît en 3 ou 4 jours. Le fragment, d'abord libre dans le sac scrotal, se « greffe » en un point quelconque, et habituellement sur la face ventrale du scrotum.

Après une incubation silencieuse — 15 à 20 jours en moyenne — apparaît la lésion caractéristique de la syphilis du lapin. Nous avons très régulièrement observé une adénopathie inguinale, précoce, de développement marqué.

Au stade de progression, le fragment, adhérent à la peau rougie et plus ou moins œdématiée, provoque la formation d'un nodule qui augmente graduellement de volume. Le syphilome ainsi formé à une consistance cartilagineuse. Il peut atteindre en 20 jours à 1 mois, la dimension d'une noix.

C'est alors le stade d'acmé caractérisé par la nécrose superficielle de la lésion. Ce processus nécrotique, de faible intensité, surtout dans les chancres peu développés, peut atteindre d'énormes proportions (4 à 5 centimètres de diamètre). Il se forme alors une croûte épaisse, noire, ostréacée, absolument caractéristique.

D'autres fois, on peut observer un chancre relativement de faible épaisseur dont la surface rouge, nue, suintante est creusée en profondeur (chancre exulcéré). La pression du chancre laisse sourdre une sérosité riche en tréponèmes.

Ayant poursuivi nos recherches surtout avec la souche Truffi et une souche provenant du laboratoire du Professeur Hoffmann de Bonn, nous avons pu noter que la souche H provoquait plus volontiers des lésions ulcéreuses analogues aux chancres humains, tandis que la souche Truffi offrait le plus souvent des syphilomes nodulaires, durs, à caractère scléreux, qui, bien que de développement notable, ne s'ulcéraient pas. Ils durent généralement longtemps (4 à 5 mois).

Lorsque le chancre a atteint son entier développement, il peut rester stationnaire un temps assez variable. Puis, la régression commence, coupée parfois de nouvelles poussées. Le chancre diminue progressivement de volume, se résorbant lentement; la consistance cartilagineuse cède petit à petit, et enfin la cicatrisation se produisant, il ne reste plus quelquefois sur le sac scrotal très légèrement épaissi, qu'une cicatrice blanchâtre, seule témoin de la lésion disparue. Mais bien souvent, la guérison du chancre ne s'accompagne d'aucun processus cicatriciel apparent, et les enveloppes testiculaires reprennent leur souplesse et leur consistance normales.

Au cours de son évolution, le chancre touche fréquemment l'albuginée et détermine même une altération nodulaire du testicule sous-jacent. Cette propagation des lésions rend relativement difficile l'ablation du chancre lors des passages et oblige souvent à sacrifier le testicule car on ouvre alors, en enlevant le syphilome, les enveloppes de la glande.

Le chancre scrotal est accompagné pendant toute son évolution

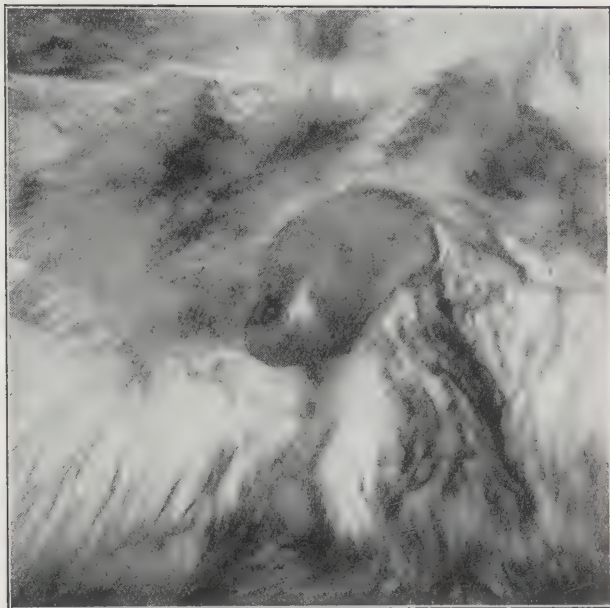


FIG. 1. — Œdème du scrotum. Début de l'ulcération du chancre, dont on remarque l'épaisseur. Souche T.



FIG. 2. — Chancres bilatéraux recouverts d'une croûte ostréacée. Lésions au 40^e jour. Souche H.

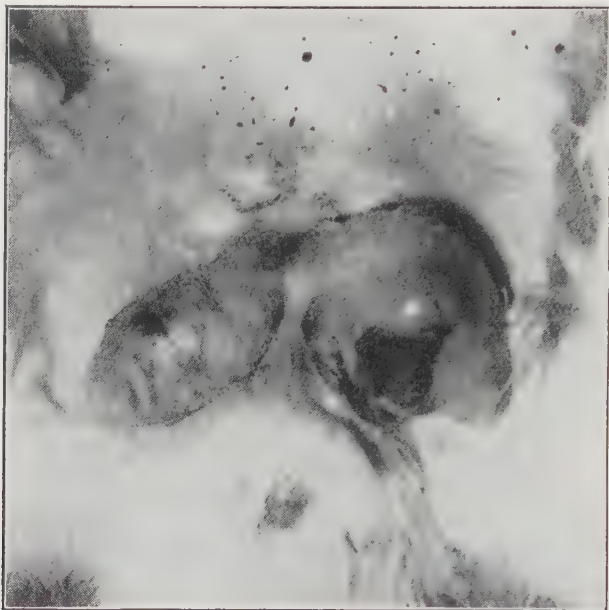


FIG. 3. — Chancres bilatéraux au 70^e jour. Souche T.



FIG. 4. — Deux chancres distincts côte à côte (insertion de deux fragments). Lésions au 45^e jour. Souche T.

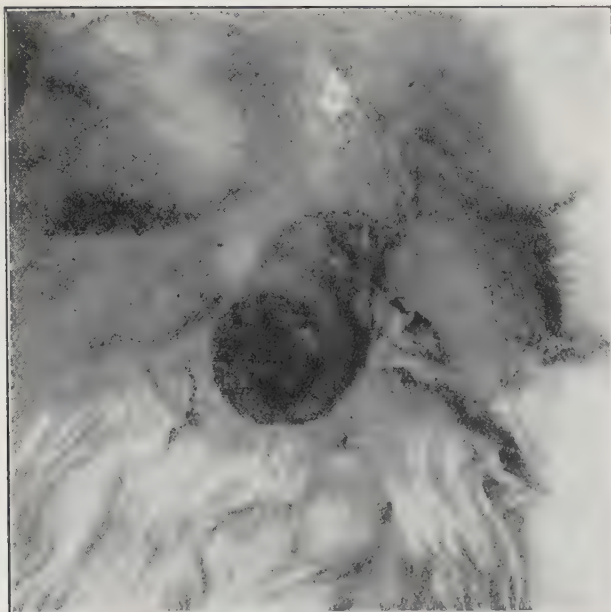


FIG. 5. — Chancre du scrotum droit encore en pleine évolution au 100^e jour. Souche H.



FIG. 6. — Chancre ulcéreux, au 120^e jour de son évolution (Noter qu'il avait été biopsié au 57^e jour). Souche T.

PLANCHE I

Coupe d'un chancre scrotal.

Le revêtement épithélial est interrompu sur une grande partie de son étendue (érosion).

Au-dessous, zone d'infiltration de cellules plus ou moins volumineuses, les unes à noyau excentrique polaire (plasmocytes), les autres, à noyau central (monocytes), abondants capillaires à parois épaissies, tuméfiées, dont la lumière est bourrée de globules rouges.

La zone sous-jacente, moins riche en plasmocytes et monocytes, offre une image typique d'artérite.

La partie inférieure de la planche représente une plage de tissu amorphe avec des débris cellulaires.

Il est intéressant de noter ici l'atteinte de l'épididyme avec les deux types de lésions : infiltration plasmocytaire et vascularite.

La vaginale qui sépare le chancre de l'épididyme est également infiltrée de mononucléaires, polynucléaires et plasmocytes.

Nous adressons tous nos remerciements à notre camarade le Dr Adida, assistant de bactériologie à la Faculté, qui a bien voulu se charger des coupes anatomo-pathologiques que nous reproduisons ici.

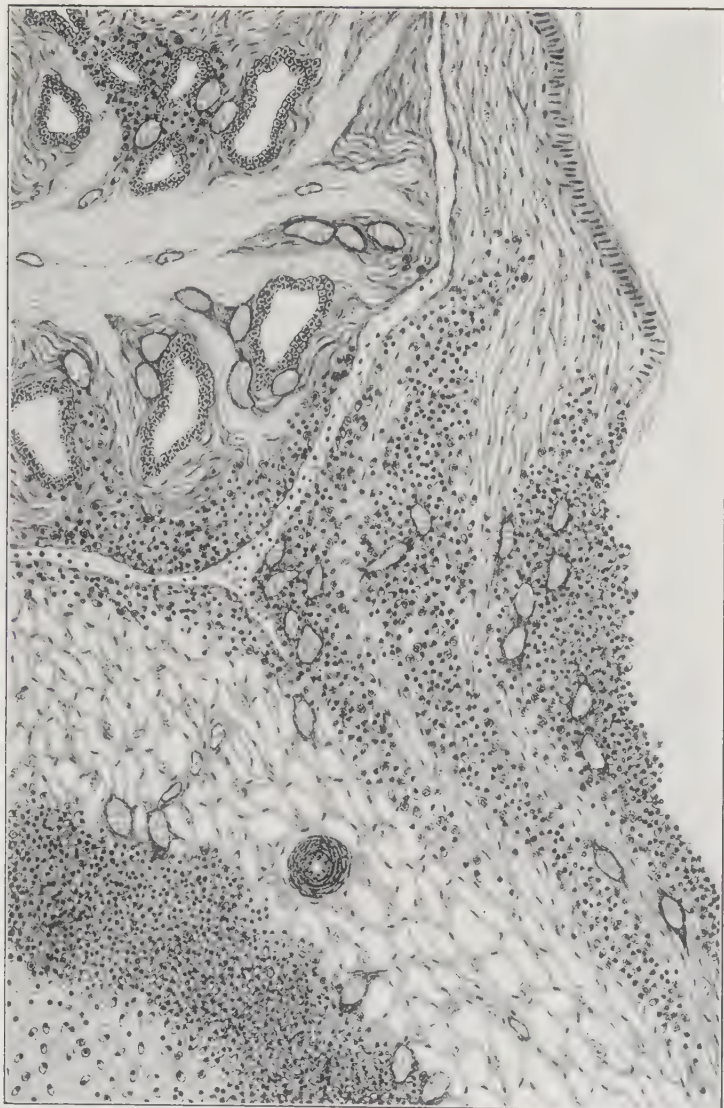
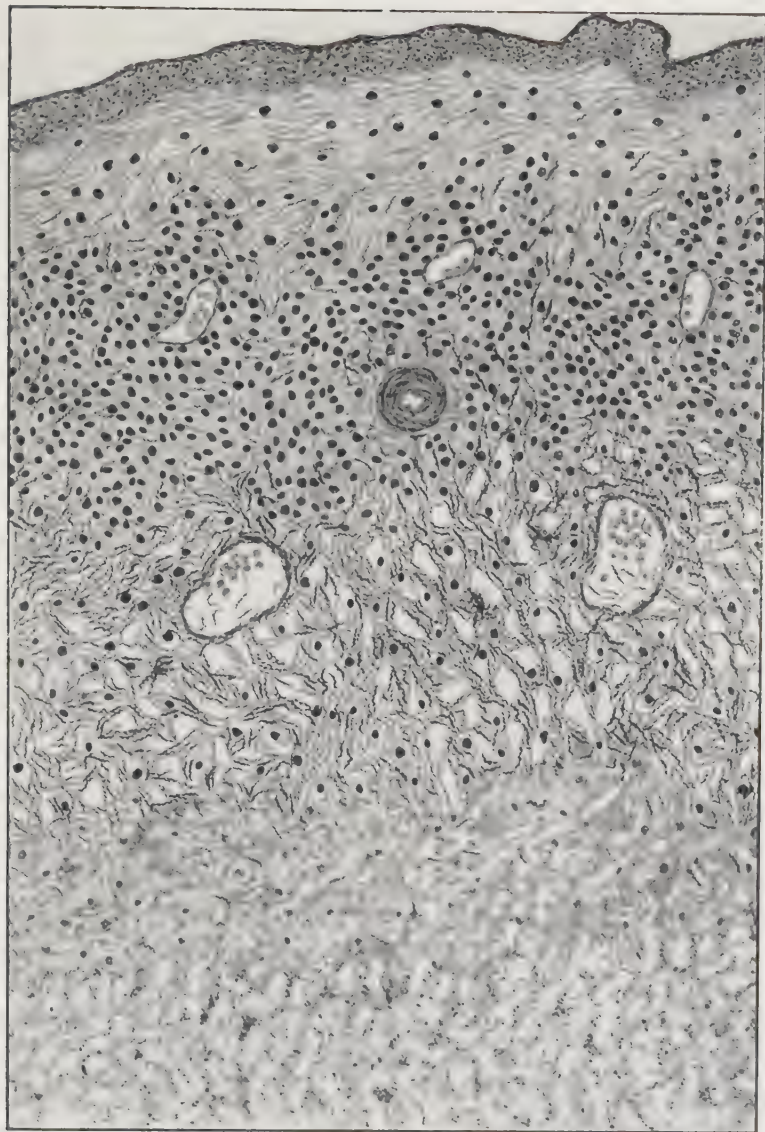


PLANCHE II

Coupe d'un chancre scrotal passant en dehors de l'ulcération.

De la partie supérieure de la planche à la partie inférieure :

- Epiderme non altéré.
 - Infiltration légère de cellules à noyau excentrique polaire, dans la zone de tissu cellulaire sous-cutané.
 - Gros amas de plasmocytes centrés par un capillaire dilaté. Infiltration légère de tréponèmes.
 - A la limite de cette zone et de la suivante, grosse artère à paroi épaissie (artérite).
 - Zone d'infiltration de tréponèmes, véritables feutras qui envahissent même les parois et la lumière des capillaires dilatés.
 - Plus profondément, les tréponèmes sont de moins en moins nombreux et dans la zone terminale, constituée par un feutra amorphe, les éléments microbiens complètement détruits, ne se présentent plus que sous forme de granulations.
-



par un ganglion satellite inguinal dont la constance n'a jamais fait défaut sur tous les lapins que nous avons eus en expérience. Nous insistons sur ce fait car certains auteurs ne l'ont pas observé avec une telle fidélité.

Quant au ganglion poplité, il n'est pas besoin de rappeler ici que son infectiosité habituelle est indépendante de toute hypertrophie appréciable (1).

L'orchite syphilitique.

C'est par la voie testiculaire que Parodi (2), le premier, en 1907, provoqua la syphilis génitale du lapin, en inoculant des produits syphilitiques provenant de l'homme, du singe ou du lapin. Quelques années plus tard, en 1913, Uhlenhuth et Mulzer (3) fixèrent les caractères histologiques des lésions ainsi obtenues. Depuis les résultats de Parodi, l'inoculation intratesticulaire est une des voies les plus communément employées dans la syphilis expérimentale du lapin.

L'infection peut être obtenue soit en injectant dans la glande une émulsion de matériel syphilitique, soit en insérant des fragments de tissu sous l'albuginée incisée ou en pleine masse testiculaire à l'aide d'un trocart. Dans ce dernier cas, après ponction du testicule, on chasse les fragments préalablement introduits dans le trocart, à l'aide d'un mandrin.

Nous avons obtenu des résultats très favorables avec 95 0/0 de succès, en inoculant dans le testicule le matériel virulent broyé et filtré sur gaze stérile pour éliminer les particules solides.

Clinique. — Sans tenir compte des lésions scrotales pouvant survenir au cours du développement de la lésion testiculaire, l'évo-

(1) Signalons un phénomène que nous avons fréquemment observé. Il s'agit de la fonte caséuse du centre du syphilome non ulcéré. Une fistule peut se former par laquelle s'écoule le magma caséeux. L'infection par des germes secondaires étant écartée, nous ne pensons pas que l'élimination du fragment inséré soit toujours en cause, puisque nous avons observé le même processus dans des lésions de métastase : par exemple, orchite tardive à la suite d'un chancre scrotal guéri spontanément.

(2) PARODI. Ueber die uebertragung der syphilis auf den Hoden des Kaninchens. *C. Bac.*, 1907, t. XLIV, p. 428.

(3) UHLENHUTH und MULZER. *Beit. exp. Path. u. Th. d. Syphilis. Arb. Kais. Ges.*, 1913, t. XLIV.

lution de l'orchite syphilitique peut être divisée comme celle du chancre en quatre périodes.

L'incubation, de durée variable, est en moyenne de 20 jours, pouvant atteindre 3 mois et plus.

La réaction inflammatoire consécutive à l'inoculation ne dure pas longtemps. Il se produit en premier lieu un effacement du sillon épидидymo-testiculaire. Puis, dans les orchites diffuses, le testicule se prend en masse, s'hypertrophiant régulièrement jusqu'à atteindre dans les formes très marquées, la dimension d'un œuf de poule. La consistance du testicule, d'abord pâteuse, puis élastique, devient dure. La vaginale est épaissie. Le scrotum souvent très œdématié, n'adhère cependant pas au testicule qui reste libre dans le sac scrotal. L'adénopathie inguinale est fréquente et précoce, pouvant même précéder de longtemps la lésion orchitique. Kolle et Evers ont pu y déceler des tréponèmes 30 minutes après l'insertion virulente.

Le stade d'acmé une fois atteint (2 mois environ), l'orchite, après être demeurée stationnaire un temps variable, se met à régresser lentement pour disparaître au bout d'un à deux mois, à moins que de nouvelles poussées ne viennent prolonger son évolution clinique.

Nous avons fréquemment observé la production d'orchites du côté opposé, non inoculé (orchites de métastase).

L'atrophie du testicule à la suite de l'infection syphilitique, est habituelle.

Un autre mode de terminaison est la fonte caséreuse suivie d'une élimination spontanée (Matsumoto), phénomène que nous avons pu saisir non seulement dans les orchites produites par inoculation directe, mais encore dans les lésions de métastase.

Au lieu de revêtir cette forme diffuse, l'orchite peut être nodulaire. Il s'agit alors de noyaux durs, circonscrits, encastrés dans le testicule. Le plus souvent, il se produit un seul noyau occupant un point quelconque du testicule ou une moitié de la glande. Dans quelques cas, nous avons pu observer une *orchite à foyers successifs*. Après disparition d'une lésion ayant occupé par exemple, une moitié du testicule, survenait une nouvelle poussée dans la partie jusque-là cliniquement indemne.

Souvent ces lésions nodulaires sont minimales, pouvant même échapper à un observateur insuffisamment avisé, mais dans les cas typiques, leur forme et leur consistance dure ne laissent aucun

PLANCHE III

Coupe d'une orchite syphilitique.

Sous l'albuginée épaissie, on constate un tissu conjonctif dense dans lequel les tubes séminifères ont presque totalement disparu. Ce tissu est parsemé d'amas de plasmocytes centrés par un capillaire épaissi. La partie inférieure de la planche représente une zone à peu près normale du testicule. Entre cette zone et la précédente, existe une partie intermédiaire où les tubes séminifères plus ou moins déformés ont une membrane basale épaissie, sur laquelle ne repose qu'une seule couche cellulaire. Dans la partie saine du testicule, s'enfonce enfin une travée scléreuse riche en capillaires, et offrant même une lésion caractéristique d'artérite.



doute. Contrairement à l'opinion de certains auteurs, nous avons fréquemment observé des atteintes de l'épididyme, se traduisant par un élargissement et une tuméfaction dure de la tête ou de la queue de cet organe, et survenant surtout après les injections intratesticulaires d'émulsion virulente. Par contre, dans les orchites métastatiques, il n'y a le plus souvent pas de participation épидидymaire ou scrotale. Outre ces lésions épидидymaires, il se produit assez fréquemment des chancres scrotaux ne différant en rien de ceux produits par l'inoculation sous-scrotales.

Aux lésions locales d'inoculation telles que nous venons de les décrire se borne très généralement l'évolution clinique de la syphilis expérimentale du lapin. Des manifestations ultérieures sont cependant possibles même après de longues périodes de latence, réalisant les différents aspects de la syphilis généralisée.

III. — AUTRES INOCULATIONS EXTRAGÉNITALES

Chancre du dos.

A la suite de nombreux auteurs, parmi lesquels Uhlenhuth et Mulzer (1), nous n'avons pas obtenu de lésions locales par l'inoculation d'un matériel syphilitique soit par scarification de la peau du dos, soit par inoculation intradermique (2). Cependant Chesney et Kemp (3), Groth et Arnold (4), Schumacher (5) réussirent à produire des chancres d'inoculation.

En 1927, Shibata et Hashiguchi (6) ont bien précisé l'aspect cli-

(1) UHLENHUTH und MULZER. *Arch. Kais. Gesc.*, 1913, t. XLIV, p. 173.

(2) Toutefois, certains animaux furent syphilitisés puisqu'ils présentèrent une réaction de Meinicke positive.

(3) CHESNEY and KEMP. Studies in experimental syphilis. II. The influence of a non-specific inflammatory reaction upon the development of the chancre. *J. Exp. Med.*, 1925, t. XLI, p. 487.

(4) GROTH und ARNOLD. Ueber syphilitische Primäraffekte auf der Rücken-haut des Kaninchens. *M. med. Wochenschr.*, 1927, t. LXXIV, p. 1881.

(5) SCHUMACHER. Ueber die Erzeugung von experimentell-luetischen Primäraffekten an der Rücken-haut des Kaninchens und des Meerschweinchens. *Derm. Wochenschr.*, 1929, t. LXXXIV, p. 1186.

(6) SHIBATA and HASHIGUCHI. Inoculation with syphilis and Frambæsia on back of rabbits. *Ac. Derm.*, 1927, t. XIII, p. 325.

nique des chancres du dos survenant à la suite de la scarification ou de l'injection intradermique.

La lésion apparaît après 2 semaines d'incubation environ. Elle se présente sous la forme d'une zone indurée qui augmente plus ou moins de volume prenant l'aspect d'une papule circonscrite. Il se produit ensuite une nécrose du centre qui se recouvre d'une croûte. Au bout de 3 à 5 semaines, la cicatrisation est complète.

Les résultats positifs furent de 87,7 0/0 par la méthode de scarification, et presque de 100 0/0 par l'inoculation intradermique.

Devant ces résultats, et à la suite de ses propres expériences, Matsumoto (1) déclare que la peau du dos est un siège aussi favorable à la formation d'une lésion locale que le scrotum ou le testicule. Il insiste d'autre part sur l'importance première de ces inoculations dans l'étude de l'immunité. Nous aurons l'occasion d'y revenir.

Chancre de la région paranasale.

Le fait que la région paranasale est un siège de prédilection des lésions de la syphilis généralisée incita Domon (2) à infecter le lapin dans cette région. Il put ainsi produire un chancre d'inoculation aussi aisément chez le mâle que chez la femelle et les lapins nouveau-nés, particulièrement réfractaires cependant aux manifestations locales d'inoculation (presque 100 0/0 de succès).

L'émulsion virulente est injectée dans les sinus du nez, au niveau d'une légère dépression située entre l'angle interne de l'œil et l'extrémité nasale. Les lésions produites après une incubation moyenne de 36 jours (21 à 51 jours) consistent dans le développement de chancres pouvant atteindre d'énormes dimensions, et ne différant pas cliniquement et histologiquement des chancres génitaux.

IV. — INOCULATIONS INTRAVISCÉRALES

Injectons intracérébrales. — L'introduction intracérébrale d'un virus syphilitique ne détermine *in situ* aucune lésion clinique. C'est

(1) MATSUMOTO, *loc. cit.*

(2) DOMON. *Ac. Derm.*, 1926, t. VIII, p. 39; 1927, t. IX, p. 463; in MATSUMOTO, *loc. cit.*

ainsi que Bertarelli (1), Levaditi et Banu (2), Uhlenhuth et Mulzer (3), Vanzetti (4), Fontana et Sangiorgi (5) n'ont jamais pu observer de lésions spécifiques locales lorsqu'ils inoculent dans le cerveau du lapin des produits riches en tréponèmes.

Nous-même avons vérifié cette notion et avons subi les mêmes échecs (6).

Les animaux peuvent présenter cependant des accidents métastatiques : orchite, chancre, kératite, etc.

Inoculations intrarachidiennes et intraneurales. — Bien qu'aucune lésion locale ne se manifeste à la suite de ces inoculations, ici encore on peut noter l'apparition de métastases (Raiziss et Séverac (7), etc.).

Inoculations dans la capsule surrénale. — Nous basant sur les similitudes réactionnelles du cerveau et de la capsule surrénale à l'égard de certains virus, nous avons voulu étudier cette voie d'inoculation dans la syphilis expérimentale du lapin (8).

Nous avons inoculé la capsule surrénale gauche de cinq lapins avec un matériel virulent riche en spirochètes.

Un animal fut sacrifié au bout de 2 mois, n'ayant jusque-là présenté aucune manifestation clinique. Pareillement, sa réaction de Meinicke, de Hecht et de Wassermann était restée complètement négative. La capsule prélevée était parfaitement saine et ne contenait pas de virus. Un autre animal offrit, 55 jours après l'inoculation, une grosse orchite, avec chancre métastatique bilatéral. Ces lésions, excisées, servirent à effectuer des passages sur des lapins qui tous eurent des chancres typiques. D'autre part, l'animal fut sacri-

(1) BERTARELLI und MELLI. Ueber eine seltene spätsyphilitische Erscheinung beim Kaninchen. *C. Bac.*, 1913, t. LXX, p. 187.

(2) LEVADITI et BANU, in LEVADITI, LÉPINE, SANCHIS-BAYARRI. *Loc. cit.*

(3) UHLENHUTH und MULZER. Weiter Beiträge zur experimentellen syphilis. *Berl. Klin. Wochenschr.*, 1917, p. 645.

(4) VANZETTI. *Pathologica*, 1913, t. V, p. 677.

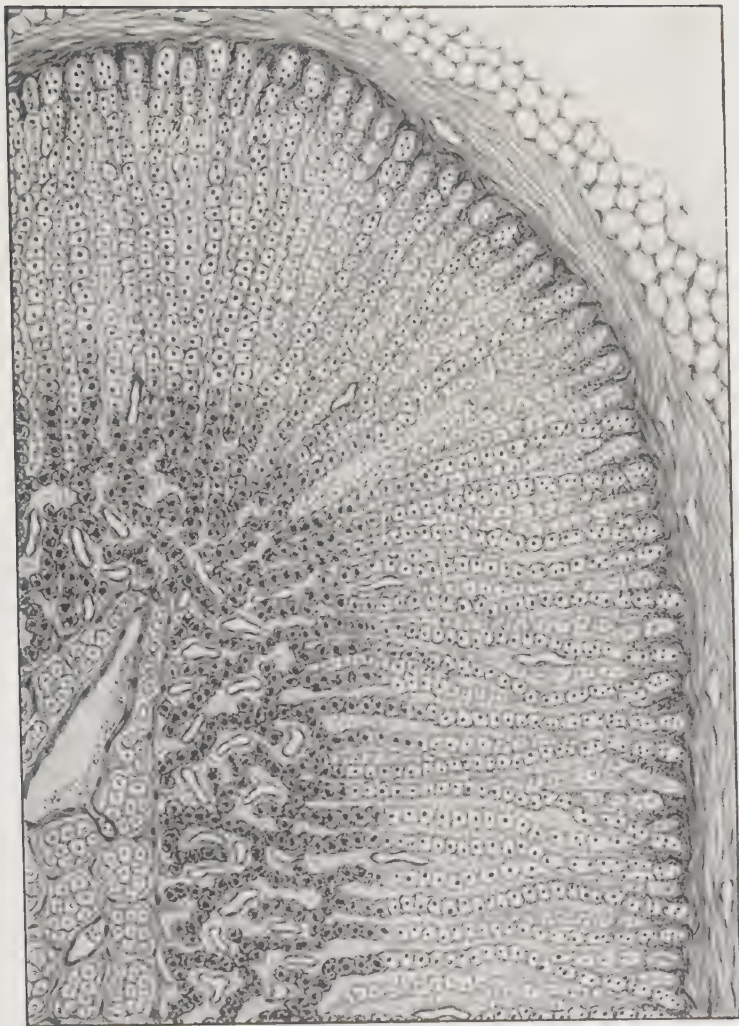
(5) FONTANA und SANGIORGI. *Pathologica*, 1913, t. V, p. 677.

(6) P. GASTINEL et R. PULVENIS. *Loc. cit.*

(7) RAIZISS and SEVERAC. Testicular lesions in rabbits following intraspinal syphilitic infection. *Proc. Soc. of exp. Biol. a. med.*, May 1927, t. XXIV, pp. 756-759.

(8) P. GASTINEL et R. PULVENIS. Sur l'étude comparative de l'inoculation du tréponème pâle dans le cerveau et la capsule surrénale du lapin. *C. R. Soc. Derm. et Syph.*, déc. 1931, n° 9, pp. 1490-1492.

PLANCHE IV



Capsule surrénale ayant été inoculée avec un matériel syphilitique.

On remarque l'intégrité histologique de l'organe qui ne contenait d'ailleurs pas de virus ainsi qu'en témoignèrent les résultats négatifs des passages.

fié au 80^e jour de l'inoculation. La glande surrénale ne présentait aucune altération histologique, aucun tréponème n'était décelable à l'imprégnation argentique, et l'inoculation d'un fragment de cet organe sous le scrotum de 4 lapins resta complètement négative. Les autres animaux inoculés sont demeurés cliniquement indemnes et aucune lésion histologique n'a pu être relevée dans leurs capsules surrénales.

Ainsi donc, il apparaît, de ces premières recherches, que le virus syphilitique apporté *directement* dans la capsule surrénale, n'y végète pas ; il en disparaît en deça du 60^e jour, mais il est susceptible néanmoins de se généraliser et de déterminer des lésions métastatiques.

II

LA SYPHILIS GÉNÉRALISÉE

Une description même succincte des manifestations de la syphilis généralisée nous entraînerait trop loin, élargissant plus que de raison le cadre de ce chapitre.

Malgré des essais répétés soit avec des souches jeunes fraîchement isolées de l'homme, soit avec les souches Truffi et H, et bien qu'ayant employé les techniques différentes décrites par les auteurs, nous n'avons jamais pu en produire la riche symptomatologie clinique.

Aussi nous permettrons-nous d'être très bref sur cette question.

Les lésions de généralisation de la syphilis du lapin peuvent s'observer à la suite d'inoculations diverses : oculaire, scrotale, testiculaire, etc...

Au cours de nos expériences, *un seul* animal sur *plusieurs centaines de lapins* infectés par voie scrotale ou testiculaire a offert une lésion syphilitique de la paupière inférieure, et quelques autres seulement des orchites métastatiques. Notons cependant que nombre de nos animaux sont restés plus de 2 ans et demi en observation au laboratoire.

Mais ce sont les injections intraveineuses dans la veine marginale de l'oreille, et surtout les inoculations intracardiaques d'une émul-

sion virulente qui produiraient le plus volontiers toute la gamme des lésions généralisées.

Grouven (1), Uhlenhuth et Mulzer (2), Uhlenhuth et Grossmann (3), Brown et Pearce (4), Reasoner (5), Arzt et Kerl (6), Matsumoto (7), Frei (8), Schamberg (9), Hashiguchi (10) et nombre d'autres auteurs ont très bien étudié ces manifestations dont les aspects ont été longuement décrits.

Rappelons que de même que chez l'homme, le tréponème pâle peut toucher tous les organes.

Au niveau de la peau, on a pu noter des syphilides végétantes, des infiltrations diffuses ou circonscrites, plates ou saillantes. Les alopecies analogues à celles de l'homme, en clairière, en plaques peladoïdes s'observent quelquefois, de même que le périonyxis.

Les muqueuses du nez, de l'œil, de la région ano-génitale, etc...

(1) GROUVEN. *D. m. W.*, 1907, p. 1793; *M. Kl.*, 1907, n° 26; 1908, n° 8; *Derm. Z.*, 1908, t. XV, p. 209; 1910, t. XVII, p. 161; *M. m. W.*, 1911, p. 909.

(2) UHLENHUTH und MULZER. *Beitr. exp. Path. Th. Syph.* MULZER. *Handb. der Haut. und Geschlechtskrankheiten*, t. XV, 1^{re} partie, p. 272; *Arch. Kais. Ges.*, 1910, t. XXXIV; *D. m. W.*, 1912, p. 1079.

(3) UHLENHUTH und GROSSMANN. Beobachtungen über schwere Allgemeinsyphilis bei Kaninchen nach testicularer, intravenöser und subcutaner Impfung. *Arch. f. Derm. u. Syph.*, 1926, t. CLII, pp. 708-736. Untersuchungen über das Haften der intravenösen Infektion bei der experimentellen syphilis der Kaninchens. *Med. Klin.*, 1926, t. XXII, p. 217; UHLENHUTH. Zur experimenteller kaninchensyphilis. *C. Ht. Geschl.*, 1926, t. XX, p. 538.

(4) BROWN and PEARCE. The production of generalized syphilis in the rabbit by local inoculation. *Proc. Soc. Exper. Bio. and Med.* N. Y., 1919-1920, t. XVII, pp. 167-169; *J. Exp. Med.*, 1920, t. XXXII, p. 473; 1920, t. XXXII, p. 497; t. XLI, p. 796; *Med. Rec.* N. Y. 1920, t. XCVIII, p. 288; *Tr. Ass. Am. Physicians.* Philad., 1920, t. XXXV, pp. 291-298; *J. Exp. Med.*, 1925, t. XLI, p. 795; *J. Exp. Med.*, 1921, t. XXXIII, pp. 495, 515.

(5) REASONER. *J. Am. Med. Ass.*, 1916, p. 1799.

(6) ARZT und KERL. Beiträge zur experimentellen Kaninchensyphilis. *Derm. Ztschr.*, 1920, t. XXIX, pp. 1-17; Ueber die Virulenz der *Spirochaeta pallida* an der Infektionsstelle nach vorangegangener Therapie (Weiter Beiträge zur experimentellen Kaninchensyphilis). *Derm. Ztschr.*, 1921, t. XXXII, pp. 326-336.

(7) MATSUMOTO. *Loc. cit.*

(8) FREI. Zur Pathologie und Therapie der Imfsyphilis und spontanen spirochätose des Kaninchens. *Arch. f. Derm.*, 1923, t. CXLIV, pp. 365-439; 1923, t. CXLVIII, p. 281.

(9) SCHAMBERG. *Arch. of Derm.*, 1924, t. X, p. 237.

(10) HASHIGUCHI. Papulae syphiliticae in rabbits. *Ac. Derm.*, 1929, t. XIII, p. 23; Metastatic lesions in nasal region in rabbits infected with syphilis. *Ac. Derm.*, 1929, t. XIII, p. 287; HASHIGUCHI und KATO. Metastatic lesions due to intravenous injection of *spirochaetae pallidae*. *Lues*, 1930, t. V, pp. 27-30.

seraient également sièges de lésions, de même que le squelette, les articulations et les muscles. Brown et Pearce (1) ont signalé l'apparition précoce de l'ostéite syphilitique, 38 jours après l'inoculation testiculaire.

Bien que rares, les lésions viscérales n'en existent pas moins. C'est ainsi qu'on aurait pu observer des lésions du type tertiaire au niveau des différents viscères : gommès du foie (Uhlenhuth et Mulzer, Plaut), aortite (Bergel) et myocardite syphilitiques (Brown et Pearce). Grigoriew et Yarischewa (2) ont même réussi à mettre en évidence le tréponème pâle dans les lésions d'aortite.

Les manifestations nerveuses de la syphilis sont exceptionnellement observées chez le lapin. Bergel (3) a cependant pu décrire chez des animaux syphilités depuis longtemps des altérations des cordons postérieurs de la moelle, semblables à celles que l'on rencontre dans le tabès, avec troubles rectaux et vésicaux, ce qui complète l'analogie avec la syphilis humaine.

Signalons enfin qu'au cours de nos recherches, nous avons eu l'occasion de pratiquer des réactions de Meinicke dans le liquide céphalo-rachidien de lapins cliniquement indemnes de toute manifestation nerveuse. Dans un assez grand nombre de cas, cette réaction s'est montrée positive alors même qu'elle était devenue négative dans le sang.

Nous n'avons pu cependant poursuivre autant que nous l'aurions voulu, nos investigations de ce côté.

(1) BROWN and PEARCE. Experimental syphilis in the rabbit. VI. Affections of bone, cartilage, tendons and synovial membranes. *J. Exp. Med.*, 1921, t. XXXIII, pp. 495-538.

(2) GRIGORIEW et YARISCHEWA. Specific aortitis in experimental syphilis in rabbits. *Klin. J. Saratov. Univ.*, 1928, t. VI, pp. 283-291; Zur Frage der Spezifischen Aortitis bei experimenteller Kaninchensyphilis. *Derm. Ztschr.*, 1929, t. LVI, pp. 395-405.

(3) BERGEL. Weitere Beiträge zur experimentellen Kaninchensyphilis. *Derm. Ztschr.*, 1928, t. LIII, p. 21.

CHAPITRE III

LA SYPHILIS EXPÉRIMENTALE ET LES FACTEURS MODIFIANT SON ÉVOLUTION

SOMMAIRE. — *Le virus syphilitique : Qualité de la souche, quantité du matériel. — Les méthodes d'inoculation. — Le terrain. — Le rôle du milieu ambiant.*

La syphilis, comme tout état morbide, est influencée dans son éclosion et dans son évolution par des facteurs de divers ordres qui ont été mis en évidence par l'expérimentation.

Si, à première vue, ces acquisitions paraissent limitées au seul domaine des recherches de laboratoire, on se rend vite compte en les analysant, de toutes les déductions dont peut profiter la pathologie humaine.

Aussi allons-nous chercher à exposer les principales influences qui peuvent agir sur l'évolution de l'infection tréponémique.

Au cours des recherches que nous poursuivons, nous avons pu en saisir quelques-unes. Nous nous sommes notamment consacré à l'étude de la syphilis asymptomatique (1). Dans le présent chapitre qui n'aura trait qu'à la syphilis de primo-inoculation, nous nous inspirerons à la fois de nos recherches personnelles et des nombreuses publications récentes sur ce sujet, notamment la très intéressante monographie de Matsumoto (2).

(1) P. GASTINEL et R. PULVENIS. Sur le problème biologique de la syphilis inapparente expérimentale. *Ann. d. Derm. et Syph.*, avril 1932, n° 4, t. III, 7^e série, pp. 305-331.

(2) MATSUMOTO. *Loc. cit.*

Pour la clarté des faits, nous envisagerons successivement, en trois chapitres principaux, les facteurs qui se rattachent à l'agent pathogène : le tréponème pâle, au terrain, et enfin, aux conditions ambiantes qui peuvent modifier l'évolution clinique.

Chemin faisant, nous ferons ressortir les points pouvant particulièrement intéresser le praticien.

A. — *LE VIRUS SYPHILITIQUE*

Il est à remarquer d'abord que tous les expérimentateurs ont pu constater la difficulté d'adapter au lapin une souche récemment isolée de l'homme, et nous n'y avons pas échappé. Souvent, en effet, on perd la souche vers le 2^e ou 3^e passage. Mais lorsqu'on est parvenu à adapter le virus au lapin, il y a lieu d'envisager dans le déterminisme des manifestations, la qualité et la quantité du virus inoculé.

Qualité du virus.

Nous nous bornerons simplement à montrer par quelques exemples que les caractéristiques qu'on a voulu donner à certaines souches trouvent peut-être leur explication dans des phénomènes tout à fait indépendants des propriétés bactériologiques du virus.

PREMIER EXEMPLE. — Chacun sait, en effet, qu'on a voulu voir à la base des syphilis à manifestations nerveuses, et de celles à manifestations cutanées, le rôle d'espèces différentes de tréponèmes qui auraient une affinité particulièrement élective pour ces tissus. Sans vouloir entrer dans des discussions, nous pourrions citer dans le domaine expérimental, les expériences de Plaut et Mulzer portant sur les deux souches de Kolle et de Mulzer.

Ces auteurs ont constaté des propriétés caractéristiques permettant de les distinguer l'une de l'autre.

La souche de Kolle produit des accidents primaires volumineux, mais ne touche jamais le système nerveux, tandis que celle de Mulzer qui donne des accidents primaires beaucoup plus petits, provoque chez 80 o/o des animaux en expérience, de l'augmentation de la globuline et de la lymphocytose du liquide céphalo-rachidien. Ces

dernières années, enfin, Levaditi et A. Marie (1) ont opposé très nettement les souches à affinité nerveuse et les souches à affinité cutanée. Cette conception a donné lieu à un débat qui n'est pas encore clos.

Notons simplement que pour de nombreux auteurs, les localisations nerveuses du tréponème ne seraient pas sous la dépendance des caractères spéciaux de la souche, mais bien de certaines conditions rendant ce tissu particulièrement réceptif. Marinesco entrevoit le rôle des modifications du pH de l'écorce cérébrale.

Ajoutons encore que des essais répétés pour obtenir des souches biologiquement différentes ont été entrepris par Hoffmann et Armuzzi, Pette, Navarro et Nothaas, Ebersson et d'autres, sans aucun résultat probant.

DEUXIÈME EXEMPLE. — Dans une riche expérimentation, Brown et Pearce ont pu, en Amérique, obtenir des syphilis généralisées après inoculation de la souche Nichols dans les testicules du lapin. Cependant, en utilisant la même souche, on n'a jamais pu reproduire pareils résultats en Europe. Ces expériences ont été confirmées par Akatsu et Yokota.

S'agit-il de propriétés biologiques différentes des tréponèmes ou de réactions dissemblables des animaux en expérience ? En réalité, il semble bien qu'il ne s'agit ni des unes ni des autres, et les travaux de Domon et Shimoda, Hashiguchi, au Japon, sur l'évolution différente de la syphilis chez le lapin selon les saisons, viennent éclairer le problème d'un jour nouveau et plaider en faveur d'un autre facteur : le climat. Nous verrons plus loin toute l'importance qu'on doit accorder à l'influence du milieu ambiant.

Nous avons cité ces faits pris au hasard parmi tant d'autres, pour bien faire ressortir une notion importante qu'il ne faut pas perdre de vue : si d'une part, certains résultats orientent l'opinion vers la pluralité des virus, on a en général trop de tendance à rapporter à la souche ce qui ne lui appartient pas, et il ne faut pas trop vite conclure à l'existence d'une espèce particulière de tréponèmes alors que des conditions extérieures sont susceptibles à elles seules de changer plus ou moins la physionomie générale de l'infection expérimentale.

(1) LEVADITI et A. MARIE. Pluralité des virus syphilitiques. *Presse Médic.*, 1920, t. XXVIII, pp. 646-649; *Arch. int. de neurologie*, 1920, pp. 55-65. Pluralité des virus syphilitiques. *Ann. Inst. Past.*, 1923, t. XXXVII, pp. 189-224.

Il y a lieu enfin de remarquer qu'une souche donnée de tréponèmes ne modifie pas ses caractères expérimentaux par la suite plus ou moins longue des passages qu'elle a pu subir. C'est ainsi notamment que la souche Truffi isolée depuis 1908 offre une remarquable fixité.

Dans nos recherches, nous avons surtout utilisé une souche datant de 7 ans (souche H), et ses déterminations sont toujours restées stables, compte tenu de certaines variations dans l'intensité des lésions et dans le pourcentage des succès comme nous le verrons plus loin.

Quantité de virus.

Une notion nouvelle pouvant être féconde vient d'être apportée dans la syphilis expérimentale ; c'est le rôle joué par la quantité de virus introduit dans l'organisme lors d'une inoculation. Il semble logique de penser que le nombre de germes doit influencer l'apparition de la lésion locale : le chancre, et sans doute, l'évolution ultérieure de toute la maladie.

Chesney et Kemp (1) ont démontré que l'intensité de l'inoculation influe sur la durée de l'incubation. Celle-ci est inversement proportionnelle au nombre des tréponèmes inoculés.

Wakerlin (2) arrive aux mêmes résultats, mais de plus, insiste sur le fait que l'évolution ultérieure de la syphilis n'est influencée en rien.

Nous avons pu à cet égard, pratiquer aussi des expériences vraiment démonstratives. D'une émulsion décantée obtenue par broyage d'un matériel virulent, nous avons fait des dilutions progressivement croissantes allant jusqu'au 30^e. Une goutte des dilutions successives ainsi obtenues, fut mise dans un volume de sérum physiologique toujours égal dans tous les cas (1 cm³), et l'injection fut pratiquée dans le testicule de 16 lapins.

Les animaux réagirent par des orchites diffuses ou nodulaires, mais leur apparition *se fit dans des délais d'autant plus prolongés*

(1) CHESNEY and KEMP. Studies in experimental syphilis. I. The influence of the size of inoculum in the course of experimental syphilis in the rabbit. *J. Exp. Med.*, 1925, t. XLI, pp. 479-485.

(2) WAKERLIN. The influence of the size of the inoculum on the incubation period and course of rabbit syphilis. *J. Infect. dis. Chicago*, 1926, t. XXXVIII, pp. 323-326.

que la dilution était plus élevée, cependant que des lapins témoins, préparés avec deux gouttes de l'émulsion décantée et non diluée, injectées par voie intra-testiculaire dans un volume de 1 cm³ de sérum physiologique, présentèrent une orchite caractéristique dans les délais normaux. Mais de même que Wakerlin, nous n'avons par la suite observé aucune différence dans les lésions présentées par les animaux. Ajoutons que la réaction de Meinicke suivait parallèlement la survenue de la manifestation clinique.

Matsumoto et Kato (1) inoculent par voie intradermique, des émulsions de virus de concentration variable, des deux côtés de la ligne vertébrale du lapin, au niveau de la région lombo-sacrée.

Si les résultats ne sont pas probants quand il s'agit d'une primo-inoculation, les auteurs notent, par contre, dans leurs expériences sur des animaux présentant une *immunité-chancere* (2), qu'il existe un seuil au-dessus duquel cette immunité n'est pas assez forte pour empêcher la production d'une lésion locale.

On peut réduire, par des artifices expérimentaux (matériel peu riche en tréponèmes, voie appropriée), le nombre de spirochètes d'inoculation au point que le lapin ne réagit plus par une lésion au siège d'introduction de l'agent pathogène, sans pour cela échapper à l'infection. Il s'agit alors d'une syphilis dite *asymptomatique* ou *muette*, ou *inapparente*, dont nous étudierons plus loin des caractères, en un chapitre consacré à cette forme spéciale de l'infection syphilitique.

Ces diverses expériences mettent bien en relief l'importance du facteur *quantité de virus*.

Sièges et méthodes d'inoculation du virus.

On s'est aperçu depuis longtemps que la voie d'apport du virus syphilitique dans l'organisme du lapin, avait non seulement une influence marquée sur la production d'une lésion locale, mais se

(1) N. Kato. Study on immunity in experimental syphilis : superinfection experiment with various dilutions of virus emulsion (Measurement of grade of immunity by quantitative method). *Lues*. Feb. 1931, t. VI, pp. 1-2.

(2) Nous étudierons ultérieurement la signification de ce terme. Rappelons ici que 90 jours après l'insertion virulente, l'animal syphilitisé présente un état réfractaire vis-à-vis d'une nouvelle inoculation, et ne réagit plus par la formation d'un chancre (« *immunité-chancere* »).

répercutait encore sur tout le cours de l'infection spirochétienne. En effet, tous les tissus sont loin de présenter la même réceptivité favorable au développement du tréponème.

C'est ainsi que le scrotum et les testicules semblent être les plus sensibles, et sont, de ce fait, les voies les plus communément employées.

Matsumoto, se basant sur ses nombreuses expériences, estime que la peau du dos et la région para-nasale, sont des sièges presque aussi propices que le scrotum (1).

La cornée se prête facilement à la production d'une lésion locale (kératite).

Par contre, la peau de l'abdomen présente une résistance particulièrement élevée ; de même que la vulve est de beaucoup plus réfractaire que le prépuce.

Uhlenhuth et Grossmann, Mulzer, introduisent une émulsion de virus syphilitique par voie vaginale, chez la lapine, en évitant toute blessure de la muqueuse. Ils n'observent aucune lésion ni locale, ni générale, mais prouvent la réalité de l'infection par inoculation des ganglions lymphatiques à des lapins neufs. Worms et Werner (2) obtiennent les mêmes résultats dans 2 cas sur 4 animaux en expérience.

De même, Brown et Pearce (3), portant le matériel virulent au contact de la muqueuse conjonctivale du lapin, ne provoquent pas toujours de lésion primaire au siège d'inoculation ; cependant, l'infection générale se déclare, avec production de lésions métastatiques. Dans ces cas, l'évolution de la maladie est plus bénigne que chez les animaux de contrôle inoculés par voie testiculaire.

Il est à peine besoin de souligner combien cette connaissance de syphilis sans lésion au niveau de la porte d'entrée est d'un haut intérêt pratique ; elle fournit un appoint expérimental aux notions cliniques antérieures sur la réalité des syphilis cryptogénétiques.

(1) Rappelons que sur le tégument, l'inoculation peut être faite soit par injection intradermique, soit par simple scarification. D'après l'auteur japonais, la première méthode donnerait un pourcentage de succès plus grand et les délais d'incubation seraient abrégés.

(2) WORMS und WERNER. Beiträge zur experimentellen syphilisforschung. *Zentralbl. f. Haut. u. Geschlechtskr.*, 20 déc. 1926, t. XXI, pp. 695-697.

(3) BROWN and PEARCE. *Loc. cit.* Factors concerned in the production of lesions of the eye in experimental syphilis. *N. Y. State J. of Med.*, 1923, t. XXIII, pp. 376-379.

L'expérimentation montre enfin que selon les voies d'apport du virus, on peut obtenir des formes différentes de l'infection. C'est ainsi que l'injection endo-veineuse, ou mieux intracardiaque, est le procédé de choix pour obtenir des accidents de syphilis généralisée, tels que kératites, papules, alopecie, lésions osseuses, etc... (Reasoner (1), Brown et Pearce (2), Uhlenhuth et Mulzer (3), Uhlenhuth et Grossmann (4), Matsumoto (5), etc...).

Rappelons enfin que l'inoculation d'un matériel tréponémique dans le cerveau ne provoque aucune lésion *in situ* (6), le tréponème disparaissant rapidement du névraxe. Mais il subsiste dans l'organisme puisqu'il peut déterminer soit une syphilis généralisée avec manifestations métastatiques, soit une syphilis inapparente, avec infectiosité des ganglions.

Nous avons montré que la capsule surrénale se comportait de la même manière que le cerveau quand le spirochète y est directement apporté (7).

B. — LE TERRAIN

Terrain normal.

Il n'est pas jusqu'aux représentants d'une même espèce qui ne soient susceptibles de se comporter de manière différente vis-à-vis du virus syphilitique.

a) *Age.* — Nombre d'expérimentateurs, parmi lesquels Uhlenhuth et Mulzer (8), Uhlenhuth (9), Grossmann (10), Chesney (11),

(1) REASONER. *J. A. M. A.*, 1916, p. 1799.

(2) BROWN and PEARCE. *J. exp. med.*, 1925, t. XLI, p. 795.

(3) *Beitr. exp. Path. Th. Syph.* MULZER. *Handb. Ht. Geschl.*, t. XV, p. 1.

(4) UHLENHUTH und GROSSMANN. *Ar. F. D.*, 1926, t. CLII, p. 708. UHLENHUTH. *C. Ht. Gesch.*, 1926, t. XX, p. 538. GROSSMANN, *C. Bac.*, 1926, t. XCVII, p. 68; *Kl. W.*, 1926, p. 434.

(5) MATSUMOTO *Loc. cit.*

(6) LEVADITI, VAISMAN et SCHOEN. *C. R. S. Biol.*, t. CVII, 1931, p. 948; 1932, t. CX, p. 427.

(7) P. GASTINEL et R. PULVENIS. *Bull. Soc. Derm. et Syph.*, déc. 1931, n° 9, p. 1490.

(8) UHLENHUTH und MULZER. *Beitr. exp. Path. Th. Syph. etc...*

(9) UHLENHUTH. *Med. Klin.*, 1922, p. 1210.

(10) GROSSMANN. Beiträge zur experimentellen Kaninchensyphilis (besonders Allgemeinsyphilis). *C. Bac.*, 1926, t. XCVII, p. 68.

(11) CHESNEY. The influence of the factors of sex, age, and method of inoculation upon the course of experimental syphilis in the rabbit. *J. Exp. Med.*, 1923, t. XXXVIII, p. 627.

Shimoda et Honda (1), ont observé l'influence indéniable de l'âge sur l'évolution de l'infection spirochétienne. Expérimentant sur des lapins nouveau-nés, les auteurs constatent que ces animaux font plus facilement que l'adulte des accidents de syphilis généralisée. On sait que, par contre, ils sont généralement réfractaires aux manifestations locales d'inoculation.

b) *Sexe*. — Si l'on prend la lésion locale comme test de réceptivité, il faut reconnaître avec Chesney (2), Abe et Adachi (3), et tous les auteurs en général, que la femelle est plus résistante que le mâle.

Rappelons que les recherches de Uhlenhuth et Grossmann, Mulzer ont montré, chez la lapine inoculée par voie vaginale, la fréquence de la syphilis inapparente.

c) *Pelage*. — Il résulte des observations de Frazier et Mu (4), que les lapins albinos sont plus sensibles au tréponème pâle que les lapins bruns, tout au moins dans les conditions de leurs expériences (inoculation intratesticulaire). Les lapins albinos présenteraient des lésions testiculaires plus accusées, et des complications oculaires de beaucoup plus fréquentes (85,7 0 0 contre 12,5 0 0). Par contre, Schumacher (5) estime que la couleur du poil n'a aucune importance quand il s'agit d'inoculation intradermique.

Terrain modifié.

1. *ÉTAT DE SANTÉ*. — Au cours de nos recherches, nous avons souvent remarqué que les animaux vigoureux, en bon état de santé, répondaient à l'insertion virulente par la formation d'un chancre net, dans presque 100 0/0 des cas, tandis que chez les lapins en état de misère physiologique, l'échec était presque la règle. Si on

(1) SHIMODA and HONDA. Experimental syphilis in new-born rabbits. *Ac. Derm.*, 1927, p. 61.

(2) CHESNEY. *Loc. cit.*

(3) ABE and ADACHI. *Ac. Derm.*

(4) FRAZIER and MU. Variation of response to infection with *Treponema pallidum* between albino and brown breed of rabbit. *Proc. Soc. exper. Bio. a. med.*, 1930, t. XXVII, p. 243.

(5) SCHUMACHER. Ueber die Erzeugung von experimentell-luetischen Primäraffekten an der Rückenhaut des Kaninchens und des Meerschweinchens. *Derm. Wochenschr.*, 1929, t. XXXIX, nos 32 et 33, pp. 1186 et 1210.

considère la lésion locale comme une réaction de défense de l'organisme, il semble que ces derniers soient incapables de la provoquer.

2. EXCISION DE LA LÉSION LOCALE. — Brown et Pearce ont les premiers démontré que l'excision du chancre d'inoculation était un facteur de gravité de l'évolution infectieuse. En effet, les lapins ayant subi cette intervention présentaient une syphilis particulièrement grave, avec lésions de généralisation : alopecie, accidents osseux, etc... Il est nécessaire, toutefois, de bien remarquer que ces accidents de généralisation, consécutifs à l'excision du chancre, ne sont observés que si on utilise des souches aboutissant à des accidents métastatiques fréquents. Si, au contraire, les souches employées comme par exemple, la souche Truffi, ne produisent que des chancres, la généralisation ne peut être réalisée par l'artifice de Brown et Pearce ; tout au moins, nous avons toujours échoué dans les tentatives faites à cet égard. Par contre, nous avons très souvent observé que l'excision ou la simple biopsie d'un chancre était le plus habituellement suivie d'une récurrence locale. Il n'en reste pas moins que les observations des auteurs américains commandent de s'abstenir de toute ablation chirurgicale vis-à-vis du syphilome humain.

3. THYRÖIDECTOMIE. — Expérimentant sur des lapins inoculés de la syphilis après thyroïdectomie partielle ou totale, Pearce, Nan Allen observent que les animaux complètement dépourvus de cette glande font une syphilis plus grave, tandis que chez les autres, l'évolution de l'infection se montre plus bénigne.

Ces auteurs pensent ainsi démontrer que le rôle des facteurs non-spécifiques : âge, sexe, pelage, est sous la dépendance des glandes à sécrétions internes.

4. CASTRATION, SPLÉNECTOMIE, BLOCAGE DU TISSU RÉTICULO-ENDOTHÉLIAL. — Jusqu'ici, la plupart de ces expériences n'aboutirent qu'à des résultats négatifs. Uhlenhuth et Grossmann, Sugiawaka (splénectomie), Nothaas et Mayeda (1), Mulzer et Nothaas (splénectomie et castration), Uhlenhuth et Grossmann (blocage du sys-

(1) NOTHAAS und MAYEDA. Ueber den Einfluss der Milzescstirpation auf den Verlauf der Experimentellen Kaninchensyphilis. *München med. Wochenschr.*, 1928, t. LXXV, p. 1603.

tème réticulo-endothélial), et Sugiwaka (même procédé, mais associé à la splénectomie), n'ont pu observer aucune influence sur l'évolution de la syphilis.

Signalons toutefois l'expérience de Prigge et Rothermundt (1), qui produit une syphilis asymptomatique chez le lapin castré quatre heures après l'inoculation intratesticulaire du matériel virulent.

5. RÔLE DES LÉSIONS LOCALES. — a) *Traumatismes*. — A limiter une telle question si discutée et si intéressante en pathologie humaine à la seule expérimentation sur le lapin, il apparaît déjà difficile de se faire une opinion quelque peu précise, tant à cet égard les avis sont partagés. Chesney et Kemp (2), Pasini (3) pratiquant les expériences sur des lapins, montrent qu'une lésion contuse et une inflammation non spécifique sont favorables aux manifestations de la syphilis. Pour Perlia (4), la kératite parenchymateuse est favorisée par le traumatisme.

Le même facteur est invoqué par Yokota pour expliquer la lésion orchitique d'inoculation du lapin.

Matsumoto, par contre, ne trouve non seulement pas de rapport entre des irritations mécaniques variées de la cornée et la kératite mais encore il note avec Hashiguchi et Kato (5) que les surfaces traumatisées de la peau présentent une sensibilité moindre aux éruptions de syphilis généralisée, secondaires à l'inoculation endoveineuse.

b) *Tatouages*. — Dans le même ordre d'idées, l'expérimentation et la clinique démontrent que les tatouages sont des sièges défavo-

(1) PRIGGE und ROTHERMUNDT. Ueber symptomlose syphilisinfektion. *Dermat. Ztschr.*, 1927, t. L, pp. 169-184.

(2) CHESNEY and KEMP. Studies in experimental syphilis. II. The influence of a non-specific inflammatory reaction upon the development of the chancre. *J. Exp. Med.*, 1925, t. XLI, p. 487. CHESNEY, TURNER and HALLEY. Studies in experimental syphilis; on localization of syphilitic lesions in inflamed areas. *Bull. J. Hopk. Hosp.*, 1928, t. XLII, pp. 319-334.

(3) PASINI. La superinfection syphilitique expérimentale dans le tissu de cicatrice spécifique et non spécifique. *VIII^e Congrès international de dermatologie et de syphiligraphie*. Copenhague, 5-9 août 1930.

(4) PERLIA. *Kl. Mon. Augenh.*, 1905, t. XLIII, p. 306.

(5) In MATSUMOTO. *Loc. cit.* DOMON. The influence of mechanical irritation in the cornea upon the production of syphilitic keratitis in rabbits. *Ac. Derm.*, 1926, t. VIII, p. 169. KATO and HASHIGUCHI. Influence of various local procedures upon generalized syphilitic manifestations in rabbit. Influence of repeated tapping. *Acta Derm.*, 1931, t. XVII, p. 38.

rables aux manifestations de généralisation de la syphilis, les tatouages rouges au cinabre étant encore plus résistants que les tatouages bleus (W. Holland (1), Kato (2), etc...).

6. RÔLE D'UNE INFECTION CONCOMITANTE. — L. Pearce (3) a démontré que lorsqu'on inocule en même temps au lapin le virus vaccinal et le virus syphilitique, mais en des sièges différents, l'évolution de l'infection tréponémique se montre beaucoup plus sévère que lorsque le spirochète est injecté seul. Au contraire, si les deux insertions virulentes sont pratiquées simultanément dans le même testicule, ou si l'on inocule le virus syphilitique à des lapins vaccinés préalablement vis-à-vis du virus vaccinal, l'infection spirochétiennne se montre beaucoup moins sévère que chez les animaux de contrôle (4).

C. — ROLE DU MILIEU AMBIANT
DANS L'ÉVOLUTION DE LA SYPHILIS EXPÉRIMENTALE

Influence des saisons. — Un des faits qui ne manquent pas de frapper l'observateur au cours de ses recherches sur la syphilis expérimentale est assurément l'influence manifeste des saisons sur l'incubation et l'évolution générale de cette affection.

Les recherches de laboratoire ont permis de bien mettre en relief cette influence que la clinique humaine ne permet pas de saisir. Brown et Pearce (5), Akatsu (6) ont été parmi les premiers à la

(1) W. HOLLAND. Beitrag zur Frage « Tätowierung und Syphilis ». *Arch. f. Derm. und Syphilis*, 1911, t. CX, p. 393.

(2) KATO. In MATSUMOTO. *Loc. cit.*

(3) L. PEARCE. Reciprocal influence of concomitant infections. Syphilis and vaccinia. *Proc. Soc. of exp. Biol. a. med.*, 1927, t. XXIV, p. 739; Reciprocal effects of concomitant infections. II. The influence of vaccinal immunity on the reaction to experimental syphilis. *J. Exp. Med.*, 1928, t. XLVII, pp. 611-636; 1928, t. XLVIII, pp. 125-146; 1928, t. XLVIII, pp. 363-377.

(4) Ce serait le lieu ici de rappeler tous les travaux sur l'action préventive médicamenteuse dans la syphilis expérimentale, action obtenue par l'administration des arsénobenzènes, du Bismuth ou du Tellure, mais semblable question ne rentre pas dans le sujet de notre travail, et nous l'en éliminons totalement.

(5) BROWN et PEARCE. Factors concerned in the production of lesions of the eye in experimental syphilis. *New-York State Jour. of Med.*, 1923, t. XXIII, pp. 376-379.

(6) AKATSU. *Z. Jap. mikrobiol. Ges.*, t. XV, XVI. ADACHI. *Ac. Derm.*, t. V, etc.

signaler. A leur suite, toute une série d'auteurs en ont apporté la confirmation. Mais il faut arriver aux expériences de Domon et Shimoda, Hashiguchi, Yamamoto, pour trouver une étude systématique de la question.

a) *Rôle des saisons sur la manifestation locale.* — Domon et Shimoda (1), opérant en différentes saisons, inoculent 288 lapins par injection intratesticulaire ou implantation sous-scrotale d'un matériel syphilitique. Ils observent que pendant les chaleurs d'été, l'incubation de la manifestation locale est longue et son développement, en général, extrêmement faible; avec la chute de la température ambiante, en automne, les lésions primaires apparaissent de plus en plus rapidement et acquièrent une importance plus grande.

b) *Rôle des saisons sur les symptômes de généralisation.* — Visant spécialement les manifestations de la syphilis généralisée, les expériences de Hashiguchi (2), portant sur 265 lapins, sont non moins intéressantes.

De ses observations, cet auteur conclut que les symptômes de généralisation se montrent beaucoup plus fréquemment l'hiver que l'été, les manifestations étant beaucoup plus sévères et leur cours aussi beaucoup plus long. Les animaux inoculés en hiver présentent souvent deux ou trois types de lésions généralisées (par exemple papules et lésions nasales, ou papules, kératites combinées avec des lésions nasales, etc...). De tels accidents sont plutôt rares en été.

On voit ainsi le parallélisme qui existe entre l'intensité des symptômes de la syphilis et la baisse de la température atmosphérique.

Tenant compte de ces faits, Matsumoto put produire des formes plus ou moins sévères de kératite spécifique. L'hiver, l'altération d'attaque est limitée à une très courte période, le processus pathologique s'étend rapidement et prend une grande intensité. Au contraire, l'été, la kératite parenchymateuse est faible; son évolution lentement progressive et de courte durée permet de suivre les diffé-

(1) DOMON and SHIMODA. The seasonal variation in the length of the incubation period in rabbit syphilis. *Ac. Derm.*, 1927, t. IX, p. 169.

(2) HASHIGUCHI. Relationship between the seasons and the generalized symptoms in rabbit syphilis. *Lues*, 1929, t. III, p. 155.

rentes phases de son développement avec l'aspect, la distribution et la disparition de l'agent causal, le spirochète. L'auteur japonais a pu ainsi préciser le rôle que jouait le tréponème pâle dans la production de la lésion locale.

c) *Rôle des modifications de la température atmosphérique.* — Les curieuses et intéressantes expériences de Yamamoto (1) illustrent d'une manière particulièrement démonstrative, l'influence indéniable du milieu extérieur sur l'évolution générale de la syphilis expérimentale.

Cet auteur, abaissant pendant la saison chaude la température ambiante, tandis qu'il l'élevait pendant l'hiver, fit des études comparatives avec de nombreux animaux contrôles maintenus à la température ordinaire des clapiers.

Yamamoto observa que les lapins maintenus à la chambre chaude, ou ne présentèrent pas de lésion au siège d'inoculation, ou eurent, après une longue incubation, des chancres dont le développement fut extrêmement faible en comparaison de ceux des animaux témoins qui tous offrirent des lésions très marquées.

Les constatations inverses furent faites au cours des expériences en chambre froide. Nous rapprocherons ces observations de celles de nombreux expérimentateurs parmi lesquels Schamberg et Rule (2), Frazier (3), Weichbrodt et Jahnel, Bessemans et De Potter (4), etc. qui, dans un but thérapeutique, élevèrent soit la température du milieu ambiant, soit celle de l'organisme infecté.

Schamberg et Rule, Bessemans et De Potter plaçaient les animaux à plusieurs reprises dans un bain chaud; Weichbrodt et Jahnel faisaient séjourner les lapins dans des couveuses. Ces auteurs auraient constaté une influence thérapeutique manifeste sur la lésion locale.

(1) YAMAMOTO. Der Einfluss der äusseren Temperatur auf die experimentelle Kaninchensyphilis. *Ac. Derm.*, 1928, t. XII, p. 225.

(2) SCHAMBERG and RULE. Therapeutic effect of hot baths in experimental syphilis. *J. of Amer. Med.*, 1927, t. LXXXVIII, n° 16, p. 1217; The effect of extremely hot baths in experimental syphilis. *Arch. Derm. a. Syph.*, 1928, t. XVII, pp. 318, 323.

(3) FRAZIER. Effect of elevation of body temperature on course of syphilis in rabbit. *Arch. of Derm. a. Syph.*, 1927, t. XVI, n° 4, p. 445.

(4) BESSEMANS et DE POTTER. *C. R. Soc. Biol.*, 1928, t. XCIX, pp. 1610, 1616; 1929, t. C, p. 757; 1929, t. CI, p. 163; 1930, t. CIII, p. 937, etc.

Frazier, reprenant et complétant les expériences de Schamberg et Rule, précise comme ces auteurs l'avaient déjà démontré, que des bains quotidiens de vingt minutes à 45° C. empêchent l'éclosion de la syphilis expérimentale du lapin ainsi qu'en témoignent, en dehors de l'absence totale de tout symptôme clinique, les résultats négatifs des passages ganglionnaires au lapin neuf. Takaki (1) a récemment vérifié ces données et constaté que l'élévation de la température provoque bien la diminution des symptômes mais qu'elle n'entraîne pas la guérison de la maladie. Charles Richet fils et J. Dublineau (2) viennent de montrer que si la température de 41° est *in vitro* nocive pour le tréponème, l'action de la pyrétothérapie est inconstamment curative quand on fait séjourner un lapin syphilitique dans un bain chaud ; au contraire, on observe la guérison complète de la syphilis si on associe à l'action de la chaleur, celle de l'arsénothérapie à dose infra-curative (moins de 9 milligrammes par kilogramme de poids).

Signalons encore les expériences entreprises par Matsumoto pour juger du rôle de l'application de la chaleur aux sièges de prédilection des éruptions de la syphilis généralisée. Cet auteur a pu mettre en évidence la plus grande résistance de ces régions ainsi soumises à l'action répétée d'une température élevée.

Uhlenhuth et Grossmann, Mulzer et Nothaas, étudiant l'influence sur la lésion primaire du lapin, d'une haute température (41°) produite par injection de pyrifer ou de cultures tuées d'aérogènes, n'observent aucun effet. Par contre, Wagner et Breinl (3), infectant leurs lapins syphilitiques avec le virus de la « fièvre des montagnes rocheuses », obtiennent une guérison rapide des accidents primaires, et chez quatre lapins, la guérison complète démontrée par l'inoculation négative de leurs organes et de leurs ganglions.

Retenons encore les travaux récents de Takaki, montrant l'action du spirochète *morsus-muris* sur l'évolution des accidents de la syphilis expérimentale.

L'auteur remarque la disparition des accidents cutanés syphiliti-

(1) TAKAKI. Les études expérimentales sur la syphilis. *Bull. Soc. franç. Derm. et Syph.*, 1932, n° 7, p. 1278.

(2) Ch. RICHEL fils et J. DUBLINEAU. La pyrétothérapie dans la syphilis expérimentale ; son association avec la chimiothérapie. *Ac. de Médecine*, 27 décembre 1932.

(3) BREINL. Experimentelle syphilis und Fieber. *Centralbl. f. Bakt.*, 1927, t. CIV, p. 236.

ques (chancre, orchite, etc...) lorsqu'on inocule les spirochètes du Sodoku, inoculation suivie après quelques jours d'incubation, par un accès fébrile.

Est-il besoin de souligner combien toutes ces recherches ont d'intérêt pour le clinicien et c'est sans doute dans le même ordre d'idées que doit être envisagé actuellement le rôle de la malaria-thérapie.

*
* *

Il est très difficile de préciser les bénéfices que la thérapeutique humaine pourra tirer d'une connaissance plus approfondie des facteurs modifiant la syphilis expérimentale. On ne saurait trop être prudent dans les assimilations entre des résultats obtenus au laboratoire et modifiés selon un plan d'expérience, avec les constatations de la pathologie médicale. Il y a néanmoins un nouveau chapitre qui s'ouvre et dont l'étude plus approfondie sera l'œuvre de demain.

CHAPITRE IV

LA SYPHILIS INAPPARENTE EXPÉRIMENTALE

SOMMAIRE. — *Définition des termes. — Délimitation chez le lapin primo-infecté. — Voies d'inoculation et syphilis asymptomatique. — Des conditions favorisant la survenue de la syphilis asymptomatique. — La syphilis asymptomatique des animaux dits réfractaires. — Considérations générales.*

La syphilis inapparente ou asymptomatique est une des acquisitions les plus captivantes des recherches expérimentales récentes.

Sous cette dénomination on entend les cas où, malgré l'absence de tout symptôme consécutif à l'inoculation, l'animal est indubitablement syphilitique ainsi qu'en témoigne l'infectiosité de ses organes. A vrai dire, et il est banal de le rappeler ici, les moyens toujours limités dont nous disposons dans nos procédés d'investigation donnent un caractère relatif à l'absence de symptômes constatables. Cependant, lorsqu'après inoculation d'un matériel virulent, l'animal ne présente aucune manifestation clinique, et qu'il est toutefois possible de retrouver par passages successifs le virus infectant, on est en droit de conclure que l'on a réalisé ainsi une infection inapparente ou asymptomatique.

*
* *

Le terme d'*infection inapparente* a été employé pour la première fois par Charles Nicolle et Lebailly (1) en 1919 lorsqu'ils ont

(1) NICOLLE et LEBAILLY. Les infections expérimentales inapparentes. Exemples tirés de l'étude du typhus exanthématique. *C. R. Acad. Sc.*, 1919,

décrit cette modalité d'infection à propos de l'étude du typhus exanthématique du cobaye.

C'est aux auteurs de Tunis que revient donc le mérite d'avoir mis en évidence une grande notion de pathologie générale particulièrement féconde dans les applications ultérieures qui en ont été faites. Ils ont montré, en effet, que certains cobayes inoculés de virus exanthématique ne présentaient aucune élévation de température (symptôme traduisant habituellement l'infection exanthématique de cet animal); le diagnostic clinique était donc impossible, et cependant le sang de ces animaux apyrétiques est virulent ainsi qu'en témoigne l'inoculation d'épreuve.

Nicolle a insisté sur les caractères de cette infection qu'il a défini comme une « septicémie qui a son incubation, son évolution, sa guérison, et qui laisse après, une immunité plus ou moins durable. Elle se distingue de l'infection du type ordinaire par l'absence de symptômes cliniques, mais elle s'y rattache par toutes les formes de gravité intermédiaire, et elle n'en est que le type le plus réduit ».

La précision que Nicolle a donné à l'infection inapparente décrite par lui ne se trouve pas toujours dans l'usage qui a été fait de ce mot. Pour Breinl (1), l'infection asymptomatique (*Symptomlose Infektion*) est une infection dans laquelle le virus est distribué comme dans la maladie cliniquement typique, mais sans déterminer de symptômes cliniques et de lésions anatomiques.

Reiter (2), trouvant cette définition trop étroite, entend sous la dénomination d'infection muette (*Stumme Infektion*) tous les cas d'infections latentes ou abortives où sans déterminer de manifestations cliniques, le virus survit dans l'organisme.

En réalité, pour qu'il y ait « maladie » sans symptômes, il faut

t. CLXVIII, p. 800. Ch. NICOLLE. Contribution à l'étude des infections inapparentes. Le typhus exanthématique inapparent. *Arch. Inst. Past.*, Tunis, avril 1925, t. XIV, p. 149.

(1) F. BREINL. Betrachtungen über die immunität bei einigen Erkrankungen mit ultravisiblem Erreger. *Deutsche med. Wochenschr.*, 13 février 1925, n° 7, p. 264; Die Symptomlose Infektion. *Klin. Wochenschr.*, 24 sept. 1929, p. 1793.

(2) REITER. Die Bedeutung der Symptomlosen « Stummen Infektion » für die Immunität. *Deutsche med. Wochenschr.*, 3 juillet 1925, p. 1102; Versuche über die erzeugung einer Stummen Infektion mittels aktiver immunisierung. *Klin. Wochenschr.*, 12 août 1928, p. 1539.

trouver les témoignages au moins humoraux des réactions de l'organisme vis-à-vis du virus introduit.

C'est dans ce même sens, en tous points conformes à la définition de Charles Nicolle que tout récemment Teissier, Reilly, Rivalier, Stéfanesco (1) ont fait l'étude des infections varioliques inapparentes, et ont montré que cette modalité infectieuse est la règle chez le lapin.

La notion d'infection asymptomatique a été introduite dans la syphilis expérimentale par Kolle et Evers (2) en 1926 ; et sous cette appellation (*Nüller*), ils entendent les cas où aucune lésion ne s'étant produite au siège d'entrée du virus, l'animal est néanmoins infecté ainsi que l'affirme le passage de ses ganglions à un animal neuf.

Matsumoto (3) reproche à cette définition de ne pas suffisamment tenir compte des possibilités de lésions tardives généralisées telles que kératite, orchite, etc... Il est donc indispensable de conserver le plus longtemps possible l'animal. Toutefois, la remarque de Matsumoto n'a toute sa valeur que lorsqu'on utilise une souche tréponémique susceptible de déterminer des accidents de généralisation.

Les circonstances variées dans lesquelles s'observe, du point de vue expérimental, la syphilis sans symptômes, expliquent la complexité de son interprétation. Il ne s'agit pas, en effet, d'un type univoque réductible à une seule formule.

Pour envisager dans son ensemble la syphilis inapparente, nous l'étudierons successivement chez le lapin et chez les animaux jusqu'ici réputés réfractaires, en particulier la souris.

Il nous sera possible d'aborder alors le problème biologique de l'immunité en tenant compte de cette forme d'infection syphilitique.

(1) TEISSIER, REILLY, RIVALIER, STEFANESCO. Les infections varioliques inapparentes. *C. R. Soc. Biol.*, 1931, t. CVIII, n° 37, p. 1039.

(2) KOLLE und EVERS. Experimentelle Untersuchungen über Syphilis und Rekurrensspirochätose. III. Experimentelles über Syphilis infektion ohne symptome. *Deutsche med. Wochenschr.*, 1926, t. LII, pp. 559-577. KOLLE und SCHLOSSBERGER. Ueber symptomlose Infektion von Mäusen und Ratten, sowie symptomlose superinfektionen syphilitischer Kaninchen mit *Spirochæta pallida*. *Deutsche med. Wochenschr.*, 1926, t. LIII, pp. 1245-1247.

(3) MATSUMOTO. *Loc. cit.*

A. — LA SYPHILIS INAPPARENTE DU
LAPIN PRIMO-INFECTÉ

I. — SA DÉLIMITATION

Il n'est pas inutile, pour la clarté des faits que nous avons à exposer, de délimiter avec le plus de précision possible, le cadre de la syphilis inapparente ou asymptomatique.

Il faut avant tout éviter des confusions de terminologie qui créent des confusions d'idées.

Voyons d'abord ce que la syphilis asymptomatique n'est pas.

a) L'évolution de la syphilis expérimentale du lapin peut présenter comme celle de la syphilis humaine de longues périodes pendant lesquelles l'infection est latente. Telles sont, par exemple, les phases silencieuses prolongées qui s'observent dans les syphilis généralisées consécutives à l'inoculation intracardiaque ou intrastriculaire d'un virus particulièrement adapté (Uhlenhuth et Mulzer, Uhlenhuth et Grossmann, Brown et Pearce, etc...). Nous ne rappelons ici ces faits que pour les éliminer ; il ne s'agit pas là de la syphilis asymptomatique que nous voulons étudier.

b) De même, il est indispensable de rejeter les cas où la généralisation infectieuse ne se produit qu'après une très longue période de silence, et en l'absence même de toute lésion initiale au point de l'insertion virulente. De telles observations peuvent être faites lorsqu'on utilise des souches tréponémiques déterminant des accidents de généralisation.

c) Semblable discrimination s'impose en ce qui concerne la survivance latente du spirochète dans les ganglions lymphatiques du lapin au cours d'une syphilis expérimentale à manifestations cliniques caractérisées. On sait que Truffi (1) en 1913, établit que les ganglions sont virulents très peu de temps après l'inoculation sous-scrotale expérimentale. Ultérieurement Kolle et Evers (2) affirmè-

(1) TRUFFI. *Pathologica*, 1913, p. 316.

(2) KOLLE und EVERS. Sur la rapidité de pénétration du tréponème de l'endroit infecté aux ganglions régionaux. *Deutsche Med. Wochenschr.*, 1926, p. 1075.

rent que cette invasion peut être réalisée dans un laps de temps extrêmement court : chez le lapin, 30 minutes ; chez le cobaye, 5 minutes.

Tout récemment Levaditi, Lépine et Vaisman (1) ont repris les recherches de Kolle et Evers, et n'ont pu déceler le virus syphilitique dans les ganglions excisés, 10, 30 et 60 minutes après la greffe sous-scrotale. Ils concluent que la dispersion du tréponème dans un délai aussi bref et tel qu'il est admis par les auteurs allemands, est tout au plus un phénomène exceptionnel. Il n'en reste pas moins que la généralisation virulente dans un laps de temps de 2 à 5 jours est habituellement confirmée par l'expérimentation.

Mais déjà Truffi et Ossola établissent que dans ces ganglions précocement virulents, on ne peut déceler le tréponème par l'imprégnation argentique. Ce contraste a été retrouvé par tous les auteurs qui se sont à nouveau occupés de la question et qui ont montré la virulence persistante des ganglions chez l'animal en apparence guéri de sa lésion. C'est ainsi que Brown et Pearce (2), Uhlenhuth et Grossmann (3), Mulzer et Nothaas (4), Worms (5), Levaditi, Schoen et Sanchis-Bayarri (6), ont montré que les ganglions lymphatiques chez des lapins ayant spontanément achevé l'évolution de leur chancre depuis longtemps (148 jours dans les expériences de Levaditi), restaient virulents par transfert dans le testicule d'un lapin neuf. Mais ici encore, malgré les recherches les plus répétées, on ne retrouve pas le tréponème par les examens microhistologiques.

(1) LEVADITI, LÉPINE et VAISMAN. Est-il exact que le virus syphilitique envahisse rapidement les ganglions lymphatiques tributaires du point d'inoculation ? *Soc. franç. de Sérologie appliquée*, Séance du 14 janvier 1932.

(2) BROWN and PEARCE. A note on the dissemination of *Spirochaeta pallida* from the primary focus of infection. *Arch. dermat. and Syphil.*, Chicago, 1920, n. s., t. II, pp. 470-472 ; *Journ. of exp. Med.*, 1922, t. XXXV, p. 39.

(3) UHLENHUTH und GROSSMANN. Nouvelles recherches sur la syphilis expérimentale du lapin. *Klin. Wochenschr.*, 1927, p. 293.

(4) NOTHAAS. Neuere Ergebnisse der experimentellen Syphilisforschung. *Zentr. f. Haut-u-Geschlechtskr.*, 1928, Bd. XXVI, pp. 441-458.

(5) WORMS. Erscheinungslos verlaufende experimentelle Syphilisinfection beim kaninchen und Affen. *Deutsche Med. Wochenschr.*, Leipzig, 1926, Bd. LII, p. 785.

(6) LEVADITI, SCHOEN et SANCHIS-BAYARRI. Le virus syphilitique comporte-t-il un cycle évolutif dont le *Treponema pallidum* n'est qu'une des phases connues. *Ann. Inst. Past.*, 1928, t. XLII, pp. 475-494.

Ce fait corrobore les recherches de Ebersson et Engmann (1) et celles plus récentes encore de Saleeby et Greenbaum (2), Warthin et Olsen (3), qui observèrent la virulence des ganglions humains en l'absence de tout spirochète.

Une double conclusion peut donc être formulée :

1° L'animal inoculé expérimentalement demeure d'une façon *latente* infecté par le virus syphilitique qui survit longtemps à toute manifestation clinique.

2° Ce virus existe en dehors de la forme spirochétienne morphologiquement décelable par les techniques habituelles ; aussi, peut-on envisager, selon l'opinion soutenue par Levaditi (4) et ses collaborateurs, qu'il comporte un cycle évolutif avec phase d'invisibilité.

Il est évident qu'à aucun des faits qui précèdent ne doit convenir la dénomination de syphilis asymptomatique. Elle est réservée à tous les cas où l'animal en expérience ne présente à *aucun moment des symptômes susceptibles de déceler cliniquement l'infection dont il est porteur*. La notion de cette syphilis fut démontrée par Kolle lorsqu'il rechercha si les lapins inoculés apparemment sans succès ne pouvaient néanmoins héberger le tréponème.

Un certain nombre d'animaux ne donnent en effet aucune réponse clinique à l'insertion d'un matériel virulent (10 0/0 environ). Kolle prouva que beaucoup de ces lapins sans symptômes sont bien infectés, en mettant en évidence le virus dans leurs ganglions (jusqu'à 200 jours après l'inoculation).

Il suffit pour cela de transporter un fragment des ganglions inguinaux ou poplités (5) sous le scrotum d'un lapin neuf. Un chancre typique peut en résulter ; dans certains cas cependant,

(1) EBERSON and ENGMANN. An experimental study of the latent syphilitic as a carrier. *Abotr. Bacteriol.*, Balt., 1921, t. V, p. 19 ; *J. Exp. Med. Ass.*, 1921, p. 160.

(2) SALEEBY and GREENBAUM. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1931, t. XCVI, p. 98.

(3) WARTHIN and OLSEN. Apparent sequence of spirochetes and granular forms in syphilitic buboes. *Amer. Jour. Syphilis*, 1931, t. XV, p. 146.

(4) LEVADITI, SCHOEN et SANCHIS-BAYARRI. *Loc. cit.* LÉPINE. A propos du cycle évolutif du virus syphilitique. Le tréponème pâle est-il virulent ? *La Presse Médicale*, 1931, n° 66, p. 1233. LÉPINE. Forme visible et forme invisible du virus syphilitique. *Revue de Médecine*, 1931, n° 10, pp. 721-740.

(5) Le choix du ganglion poplité chez le lapin est dû à l'extrême facilité avec laquelle on en opère le prélèvement. C'est cette technique que nous avons le plus souvent utilisée dans nos expériences.

aucun symptôme clinique ne sera observé et il faudra des passages successifs des ganglions pour extérioriser l'infection ainsi transmise en série.

La syphilis asymptomatique était découverte.

Elle se produirait avec une telle fréquence que presque tous les lapins inoculés seraient en réalité infectés.

Non seulement les premiers travaux de Kolle ont été amplement confirmés (Eberson, Worms, Mulzer, Reiter, Brown et Pearce, etc.), mais encore a-t-on pu préciser, en quelque mesure, les modalités qui règlent la survenue de ce type particulier de l'infection syphilitique expérimentale.

Uhlenbuth montre que des modifications du liquide céphalo-rachidien peuvent traduire l'état occulte d'une syphilis.

D'autre part, Kolle et Evers (1) donnent une élégante démonstration de la syphilis asymptomatique. Ces auteurs injectent du bismuth dans l'oreille d'un lapin et l'inoculent ensuite sous le scrotum avec un matériel syphilitique virulent ; aucune manifestation ne se produit, mais l'animal est atteint d'une syphilis asymptomatique comme en témoigne le résultat positif de l'inoculation de ses ganglions à des lapins neufs ; enfin, l'excision du dépôt bismuthique est suivie de la survenue d'un chancre typique.

On peut rapprocher de cette expérience l'artifice par lequel Prigge et Rothermundth (2) ont provoqué une syphilis asymptomatique. Ils inoculent les testicules d'un lapin et pratiquent leur excision 4 heures après. L'animal ne présente aucun accident syphilitique, mais l'infectiosité de ses ganglions fut constatée au 190^e jour.

Nous verrons ultérieurement, en étudiant les réactions humorales, et notamment celle de Meinicke, que l'on peut aussi trouver dans leur survenue le témoignage d'une infection muette, témoignage qui prend d'ailleurs une valeur encore plus grande quand on assiste à la disparition des signes humoraux sous l'influence du traitement.

Dans un chapitre ultérieur enfin, nous dirons quel rapport peut avoir la syphilis inapparente avec l'immunité ; mais précisons tout de suite qu'il est bien difficile de trancher la question, puisque la

(1) KOLLE und EVERS. *Loc. cit.*

(2) PRIGGE und ROTHERMUNDTH. Ueber symptomlose syphilisinfection. *Derm. Ztschr.*, 1927, t. L, pp. 169-184.

méthode dont nous disposons pour juger de l'état immum, est celle de la réinoculation. On peut donc se demander, *à priori*, ce que signifiera une réinoculation non suivie de chancre chez un lapin qui a réagi d'une façon inapparente (c'est-à-dire sans chancre), à la première insertion virulente; mais par contre, ce test prendra toute sa signification si l'animal infecté d'une façon asymptomatique, et après avoir subi un traitement, fait un chancre de réinoculation.

Dans d'autres cas, la syphilis muette paraît provoquer un certain état allergique de l'animal, si on en juge à la façon dont il réagit à un nouvel apport du virus. Nous avons constaté en effet, que le syphilome se constitue alors dans des délais particulièrement abrégés d'incubation, et qu'il offre un raccourcissement de sa durée évolutive.

Enfin, dans une dernière éventualité, fréquente d'ailleurs, l'animal atteint d'une syphilis asymptomatique prouvée, n'acquiert aucune immunité, dans les délais au moins où un animal témoin ayant présenté des manifestations de première infection serait devenue réfractaire pour une souche homologue, et une nouvelle inoculation peut dès lors provoquer chez lui un chancre (Prigge et Rothermundt, Uhlenhuth et Grossmann, recherches personnelles). *Il apparaît ainsi que l'immunité s'installe d'autant plus rapidement qu'une lésion locale a évolué.*

II. — VOIES D'INOCULATION ET SYPHILIS ASYMPTOMATIQUE

Ce n'est pas seulement l'inoculation scrotale, la plus fréquemment employée au cours des recherches de syphilis expérimentale qui est susceptible d'infecter sans symptômes le lapin.

a) Système nerveux.

S'il est un fait curieux en syphiligraphie expérimentale, c'est assurément l'absence de lésions spécifiques *in situ* lorsqu'on inocule dans le cerveau du lapin des produits riches en tréponèmes. Tous les auteurs ont enregistré à cet égard une longue suite d'échecs

(Bertarelli (1), Levaditi et Banu (2), Uhlenhuth et Mulzer (3), Vanzetti (4), Fontana et Sangiorgi (5), etc...).

Nous-même, infectant le cerveau des lapins avec un matériel hautement virulent n'avons jamais pu provoquer de lésions encéphaliques.

Le tréponème inoculé dans le canal rachidien du lapin n'y survit que très peu de temps : 24 heures environ (Levaditi, Lépine et Sanchis-Bayarri), aussi ces auteurs concluent-ils que « le névraxe » du lapin offre une résistance manifeste à l'égard du virus syphilitique inoculé par voie intra-névraque ».

En effet, chez les animaux inoculés, aucun segment du système nerveux n'est virulent lors d'une transmission ultérieure au lapin neuf.

Dans des recherches récentes, Levaditi, Vaisman et Schoen (6) démontrent que le virus syphilitique apporté dans le cerveau du lapin sous forme d'émulsion, disparaît du névraxe dès la 17^e heure.

Si, au lieu d'injecter le matériel virulent par voie trans-cranienne ou intrarachidienne, on l'introduit dans l'encéphale du lapin sous forme de greffe (Levaditi, Vaisman et Schoen), on observe la disparition du tréponème vers le 48^e jour. Mais, outre qu'on ne trouve aucune lésion de l'encéphale, le virus lui-même cesse d'être pathogène peu de temps après l'inoculation (environ 2 jours).

Cependant, le spirochète qui ne végète pas dans le système nerveux après y avoir été directement inoculé est susceptible de se disséminer dans l'organisme ainsi qu'en témoignent les expériences de Uhlenhuth et Mulzer, de Levaditi, Lépine et Sanchis-Bayarri, de Tani, Saito et Funada (7), Tashiro, Asai, Ohya (8), Raiziss et Séverac (9), etc...

(1) BERTARELLI. *Centr. f. Bakt.*, 1913, t. LXX, p. 187.

(2) LEVADITI et BANU. Cités par LEVADITI, LÉPINE, SANCHIS-BAYARRI. *Paris Médical*, 1929, p. 236.

(3) UHLENHUTH und MULZER. *Weiter Beiträge zur experimentellen syphilis. Berl. Klin. Wochenschr.*, 1917, p. 645.

(4) VANZETTI. *Pathologica*, 1912, t. IV, p. 221.

(5) FONTANA et SANGIORGI. *Pathologica*, 1913, t. V, p. 677.

(6) LEVADITI, VAISMAN et SCHOEN. Neurotropisme du virus syphilitique. *C. R. Soc. Biol.*, 1931, t. CVII, p. 948; 1932, t. CX, p. 427.

(7) TANI, SAITO et FUNADA. Ueber die Subokzipitale Impfung von Kaninchen mit syphilis. *Centr. f. Bakt.*, 1930, t. CXIX, p. 201.

(8) TASHIRO, ASAI, OHYA. Cités par MATSUMOTO. *Loc. cit.*, p. 36. ZANESTU, OHYA et HYOSO MISAIZU. *Lues*, 1931, t. VI, p. 100. OHYA et MISAIZU. A propos de la syphilis et du pian expérimental chez les lapins par inoculation par voie sous-arachnoïdienne. *Lues*, février 1931, t. VI, p. 69; juin 1931, t. VI, pp. 11-64; août 1931, pp. 67-97.

(9) RAIZISS and SÉVERAC. *Proc. Soc. of Exp. Biol. and Med.*, 1927, t. XXIV, p. 756.

Matsumoto (1) signale également que les inoculations intraneurales peuvent être suivies d'une généralisation tréponémique. Hoffmann et Strempel (2) observent enfin récemment que l'injection intra-rachidienne chez le lapin, provoque une syphilis complètement asymptomatique, mais que les ganglions poplités des animaux ainsi infectés, déterminent des manifestations typiques chez l'animal neuf.

Ainsi donc, l'animal inoculé dans le névraxe ne présente aucune lésion syphilitique *in situ*, mais peut offrir tardivement des signes de syphilis métastatique (kératite, orchite), ou simplement, comme nous l'avons observé au cours de nos recherches, une généralisation inapparente du virus, décelée par l'infectiosité des ganglions et la résistance ultérieure à la réinoculation d'épreuve, même plusieurs fois pratiquée.

b) *Capsule surrénale.*

Les résultats de nos expériences nous ont permis de montrer (3) que la capsule surrénale se trouvait à l'égard du tréponème de la syphilis, dans les mêmes conditions que le névraxe du lapin. En effet, l'inoculation intracapsulaire d'un matériel virulent ne provoque aucune lésion histologique de l'organe infecté. De plus, le virus disparaît de la glande en deçà du 55^e jour. Toutefois, cette absence de végétabilité du tréponème à l'intérieur de la surrénale n'en empêche pas moins l'infection de l'organisme, infection qui se manifeste par des accidents de métastase (orchite, chancre scrotal), ou qui demeure seulement asymptomatique.

Ce n'est pas le lieu ici de tirer de cette expérience les conclusions qu'elle comporte à propos des similitudes réactionnelles du cerveau et de la capsule surrénale, similitude que Teissier, Gastinel et Reilly (4), avaient déjà signalée lors de leurs travaux sur le virus herpétique.

(1) MATSUMOTO. *Loc. cit.*

(2) HOFFMANN UND STREMPER. Gehirn Infektion und metastatische Erkrankung von Hoden und Skrotalhaut (Pseudo-Primäraffekt) nach intrazisternaler Impfung von Kaninchen mit syphilis. *Dermat. Ztschr.*, 1929, t. LVI, p. 1.

(3) P. GASTINEL et R. PULVENIS. Sur l'étude comparative de l'inoculation du tréponème pâle dans le cerveau et la capsule surrénale du lapin. *C. R. Soc. Derm. et Syph.*, déc. 1931, p. 1490.

(4) TEISSIER, GASTINEL et REILLY. Des effets observés à la suite de l'inoculation du virus herpétique dans la glande surrénale. Sensibilité de cette glande vis-à-vis du virus, et son immunité. *C. R. Soc. Biol.*, 10 nov. 1923, t. LXXXIX, p. 231.

c) Voie endo-veineuse.

Il n'est pas jusqu'aux inoculations par voie endo-veineuse qui ne soient susceptibles de déterminer l'infection sans symptômes; on en serait volontiers quelque peu surpris quand on songe à la quantité massive de matériel virulent introduit, à la rapidité et à la brutalité du contact entre les germes et les différents tissus. Alors même que l'on utilise une souche d'une virulence connue, provoquant par voie circulatoire les symptômes de syphilis généralisée, il n'est pas exceptionnel d'observer quelques cas négatifs. Ce ne serait là, cependant, qu'une fausse interprétation, car l'animal est infecté ainsi qu'en témoigne le transfert de ses organes, et notamment de ses ganglions lymphatiques (Uhlenhuth et Grossmann, Kolle, Evers et Eberson, Matsumoto, etc...).

Quand on utilise d'autre part, une souche ne donnant habituellement que des manifestations localisées (chancre scrotal, orchite), l'introduction endo-veineuse n'aboutit généralement qu'à la seule syphilis asymptomatique que permet de déceler la virulence des ganglions lymphatiques. Ajoutons aussi, que dans ces cas, les réactions humorales, et notamment la réaction de Meinicke, accompagnent cette syphilis muette.

d) Voie cutané-muqueuse.

Des résultats analogues ont été obtenus par l'inoculation sous-cutanée qui n'aboutit souvent qu'à une syphilis que rien ne décèle cliniquement, et dont, ici encore, on fait la preuve tant par les réactions humorales que par les passages d'organes (Kolle, Uhlenhuth et Grossmann, Kolle et Eberson, etc...).

Nous en avons également observé quelques cas.

Certaines conditions d'expériences paraissent d'ailleurs faciliter la réalisation d'une syphilis asymptomatique. C'est en effet ce qui ressort des recherches de Uhlenhuth et Grossmann, Mulzer, qui déposent sur une muqueuse vaginale sans la scarifier, des produits syphilitiques et observent une généralisation infectieuse jugée par le transfert ultérieur des ganglions.

Il est à peine besoin de souligner ici l'importance de semblables constatations pour la clinique humaine.

Des recherches du même ordre ont été faites par Brown et Pearce (1) sur la muqueuse conjonctivale.

e) *Voie oculaire.*

Nous citerons à cet égard l'intéressante expérience rapportée par Grigoriev (2) en 1929, sur la syphilis asymptomatique qui peut succéder à l'inoculation dans la chambre antérieure de l'œil. Elle a un intérêt tout particulier parce que la lapine ainsi inoculée, et qui présentait seulement une réaction humorale positive mit bas, trois mois après, deux lapereaux porteurs de kératite.

Le passage des organes démontra l'infection spécifique de ces animaux ainsi issus d'une mère atteinte de syphilis inapparente.

Il serait souhaitable que cette curieuse expérience puisse trouver confirmation.

f) *Rein.*

Les inoculations intra-viscérales du virus syphilitique ont été jusqu'à présent peu étudiées. Bornons-nous à signaler la recherche de Friedmann (3) qui injecta une émulsion de tréponèmes dans le parenchyme rénal sans y déterminer aucune localisation spirochétienne ; l'animal néanmoins, était atteint d'infection muette.

Il est intéressant de rapprocher ce résultat de ceux que nous avons personnellement obtenus par l'inoculation virulente dans la capsule surrénale.

(1) BROWN and PEARCE. Experimental syphilis in the rabbit. V. Syphilitic affections of the mucous membranes and mucocutaneous borders. *J. Exp. Med. Balt.*, 1920, t. XXXII, pp. 497-512; The penetration of normal mucous membranes of the rabbit by *Treponema pallidum*. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* N. Y., 1920-1921, t. XVIII, p. 200.

(2) GRIGORIEW. Auggeborene durch ein in die Vordere Augenkammer infiziertes Kaninchen übertragene syphilis. *Derm. Wochenschr.*, t. XXXIX, 1^{er} août 1929, p. 1122.

(3) FRIEDMANN. Experimentelle Beitrag zur Nierensyphilis. *Wiener. Klin. Wochenschr.*, 10 juillet 1930, n° 29, p. 909.

En résumé, il ressort de cette brève énumération que les voies les plus diverses permettent d'obtenir chez l'animal des syphilis que rien ne permet de déceler du seul point de vue clinique, alors que le transfert des organes affirme que le tréponème survit et conserve toute sa virulence.

B. — DES CONDITIONS FAVORISANT LA SURVENUE
DE LA SYPHILIS ASYMPTOMATIQUE

a) *Quantité de virus.*

Il n'est pas douteux qu'un des facteurs conditionnants de la syphilis asymptomatique est, au point de vue expérimental, la faible quantité de virus introduit. Déjà lorsqu'on emploie un matériel virulent peu riche en tréponèmes, on observe constamment une incubation beaucoup plus longue que si on inocule un fragment de syphilome jeune abondamment pourvu de spirochètes.

C'est ainsi qu'utilisant comparativement un matériel de même souche, mais différent par sa richesse en spirochètes, d'après l'âge plus ou moins ancien du syphilome prélevé pour le transfert, nous avons obtenu les résultats suivants :

Lorsque les inoculations sont pratiquées avec un chancre ancien (dans notre expérience : 2 mois 1/2 après son début clinique), l'incubation s'échelonna de 30 à 50 jours ; au contraire, quand les passages furent effectués en partant d'un syphilome jeune prélevé au 20^e jour de son début, cette période fut réduite à une quinzaine de jours.

Encore, et surtout, faut-il ajouter que dans le premier cas nous avons eu 40 0/0 d'échecs en ce qui concerne la lésion locale ; dans le second au contraire, les succès ont été à peu près de 100 0/0 (1).

On peut rapprocher cette expérience de celle où par un artifice technique on diminue la quantité de virus introduit, à tel point qu'aucune lésion locale n'est plus obtenue. Telle est l'observation déjà citée de Uhlenhuth et Grossmann, et de Mulzer qui portèrent

(1) A vrai dire, il est malaisé dans cette expérience, de discriminer le rôle de la quantité plus réduite du virus, de celui relevant d'une modification possible de ses propriétés virulentes.

le matériel virulent au contact de la muqueuse vaginale non scarifiée. Aucune lésion locale ne survint, mais l'animal n'en fut pas moins atteint de syphilis asymptomatique.

Corroborant ces expériences, nous pouvons citer celles de Matsumoto et Kato qui montrent bien dans le déterminisme des lésions cutanées le rôle d'une certaine quantité de virus au-dessous de laquelle la manifestation clinique n'est pas obtenue.

Ces auteurs pour étudier le degré de l'immunité ont, en effet, pratiqué des dilutions successives du matériel virulent et les a injectées dans le derme de la région para-vertébrale du lapin (1). Ils pouvaient ainsi noter le seuil de la dilution qui provoquait la lésion locale.

Dans le même ordre d'idées, signalons entre autres expériences le résultat que nous avons obtenu en faisant le passage du ganglion inguinal d'un lapin dont la lésion primaire remontait à 4 mois.

Bien que le transfert ne provoquât aucune lésion apparente, l'animal inoculé fournit un mois après, des réactions de Meinicke et Hecht fortement positives, et à l'expiration d'un nouveau délai de 2 mois et 1/2, résistait à une inoculation d'épreuve avec un matériel qui syphilitait les animaux témoins avec 100 o/o de succès.

Nous ne ferons pas mention ici de nos recherches actuellement en cours, tendant à infecter des animaux avec la plus petite quantité possible de matériel virulent de façon à n'obtenir qu'une syphilis asymptomatique prouvée par l'infectiosité des ganglions et le caractère positif des épreuves sérologiques.

b) Qualité et variabilité de la souche.

On ne saurait limiter à la seule notion de la quantité de virus introduit la raison de la syphilis inapparente. Il est bien certain que la qualité de la souche joue un rôle de haute importance. Nous entendons par là, l'adaptation à l'organisme du lapin par des passages depuis plus ou moins longtemps répétés.

(1) Nous rappelons ici que l'inoculation sous le derme du dos est une technique élective, et Matsumoto en conseille l'emploi au même rang que l'inoculation sous-scrotale; elle aurait sur cette dernière une commodité plus grande et permettrait de faire sur une seule région cutanée des insertions comparatives de plusieurs virus.

On sait tous les échecs que subissent les expérimentateurs pour obtenir une souche de tréponèmes en partant d'une lésion humaine.

Sans doute n'est-il pas exceptionnel de provoquer par inoculation d'un syphilome humain un chancre chez un lapin ; mais la difficulté réside essentiellement à en obtenir les passages en série. Souvent en effet, vers le deuxième ou le troisième les tentatives d'inoculation échouent. Il faut franchir ce seuil pour adapter la souche à l'organisme du lapin, et à partir de ce moment elle acquiert une virulence relativement fixe pour cet animal. Or, au moment où la souche s'avère comme malaisément transmissible de lapin à lapin, à en juger par l'absence de lésion chancreuse typique, elle n'en est pas moins capable de déterminer parfois chez lui une syphilis inapparente.

Nous avons pu dans ces conditions l'obtenir pour une souche isolée d'un malade de l'hôpital Saint-Louis en 1930, souche qui a donné seulement quelques rares syphilomes de premier et deuxième passages chez le lapin. Enfin, pareille souche non encore adaptée à cet animal déterminait aussi une syphilis asymptomatique chez la souris, dont les organes (foie et rate) inoculés au lapin provoquèrent des lésions les plus caractéristiques.

Il est donc possible de décrire, avant la phase d'adaptation clinique, une période pendant laquelle les souches isolées en partant de l'homme sont susceptibles de déterminer, pendant quelque temps au moins, une infection asymptomatique seulement traduite par des réactions humorales ou la virulence des ganglions, et parfois même l'acquisition d'un état réfractaire.

Nos recherches confirment les conclusions de Perkel, Israëlson et Oretchkine (1) qui ont également observé que les souches jeunes fournissent un pourcentage élevé de syphilis asymptomatique. Mais, à mesure que l'adaptation de la souche se poursuit chez le lapin, le nombre de cas de syphilis inapparente va en diminuant. Enfin, lorsque l'expérimentation est faite avec un virus syphilitique ayant subi un nombre assez grand de passages, sans être toutefois d'une virulence aussi stabilisée pour cet animal que la souche Truffi par exemple, il n'est pas exceptionnel d'observer de brusques fléchissements dans l'activité de ce virus.

(1) PERKEL, ISRAËLSON et ORETCHKINE. Contribution à l'étude de la syphilis « asymptomatique » ou « muette ». *Sovietsky Vestnik Dermatol.*, mars 1931, t. IX, n° 3.

C'est ainsi qu'en utilisant la souche H (souche envoyée du laboratoire du Professeur Hoffmann de Bonn, isolée de l'homme le 5 décembre 1925 (1)), nous avons obtenu les différences de résultats suivants :

En mai, juin, juillet 1931, nos résultats positifs avoisinaient 100 o/o; en septembre et octobre, ils tombent à 25 o/o pour atteindre à nouveau en décembre 100 o/o. Il eut été intéressant certes, d'étudier d'une façon systématique si les animaux non porteurs de chancre au cours de ces inoculations négatives étaient tous néanmoins infectés de manière asymptomatique; nous n'avons pu cependant, faute de matériel, faire à notre volonté les passages ganglionnaires nécessaires. Nous ne tirerons argument en faveur de cette hypothèse que des modalités dont ces animaux ont réagi à une nouvelle inoculation.

Poursuivant d'autres recherches sur l'immunité, nous avons réinoculé plusieurs de ces lapins, du 45^e au 71^e jour après l'inoculation apparemment négative.

Chez ces animaux, nous avons été frappé de la très courte incubation de leurs lésions qui se constituaient déjà en une moyenne de 12 jours, alors que les mêmes souches utilisées au même moment chez des animaux neufs, ne fournissaient des chancres qu'après une incubation moyenne de trois semaines. Nous ne déduirons de ces faits expérimentaux aucune conclusion définitive sur la syphilis inapparente des animaux inoculés sans succès manifeste, mais nous pensons néanmoins qu'ils devaient se trouver dans un état d'infection muette susceptible d'expliquer le mode allergique selon lequel évoluait la seconde inoculation.

Les auteurs russes précédemment cités auraient encore observé que du fait de son passage par l'organisme de certains lapins, une souche syphilitique peut subir un abaissement de sa virulence; ce caractère s'exagérerait progressivement lors des inoculations pratiquées en série, aussi voit-on augmenter dans ce cas le nombre de syphilis muettes. Bien que nos recherches ne nous aient pas permis de faire des constatations analogues, on comprend aisément toute l'importance de ces données expérimentales si elles étaient transportées, après confirmation, dans le domaine de la pathologie humaine.

(1) Renseignements fournis par le docteur Photinos, assistant de la clinique du Professeur Hoffmann.

Il serait intéressant de poursuivre plus avant l'étude des facteurs qui peuvent provoquer la dégradation des souches, ou au contraire, l'exaltation de leur virulence, à juger l'une et l'autre par le pourcentage des résultats positifs des inoculations.

A vrai dire il s'agit là d'un problème biologique qui ne concerne pas le seul virus syphilitique.

Au cours de leurs recherches sur le virus herpétique, Teissier, Gastinel et Reilly ont remarqué de longues périodes pendant lesquelles le contenu des vésicules d'herpès inoculé au lapin ne provoque que des lésions oculaires ou cutanées, tandis qu'à d'autres moments, ces lésions sont régulièrement suivies d'encéphalite.

Levaditi (1) a insisté sur la variation saisonnière des microbes pathogènes, et notamment du streptocoque moniliforme. A propos de la communication de cet auteur, A. Netter a signalé les modifications de virulence du virus poliomyélitique conservé à la glacière par Flexner.

Rappelons enfin que Madsen a constaté que le bacille diphtérique offre des variations très grandes dans sa production de toxines : avec une même souche, l'activité toxique peut à certains moments devenir cent fois plus forte, et Mac Conkey observe que la toxine obtenue d'une même race augmente de virulence en automne, garde un pouvoir très haut pendant les mois d'hiver, tandis que la souche devient plus ou moins atoxique l'été.

Rappelons, à côté de ces notions les très intéressantes constatations déjà citées de Domon et Shimoda, Hashiguchi et Yamamoto sur l'influence de la température ambiante dans la durée d'incubation et l'évolution des manifestations de la syphilis expérimentale du lapin.

Nous ne pensons pas qu'il soit possible de départager à l'heure actuelle, ce qui appartient à une modification propre de la souche dans sa plus ou moins grande activité, et ce qui revient aux différents facteurs influençant la réceptivité de l'individu à l'égard du virus infectant.

(1) LEVADITI et SELBIE. Variations saisonnières de la virulence du *streptococcus moniliformis* chez la souris. *C. R. Soc. Biol.*, 1931, t. CVI, p. 25.

C. — LA SYPHILIS ASYMPTOMATIQUE DES ANIMAUX
DITS RÉFRACTAIRES

Depuis les travaux de Schlossberger et Kolle (1) en 1927 et 1928, on sait que la souris blanche est sensible à l'infection syphilitique, contrairement à l'opinion ancienne qui la considérait comme réfractaire. Mais il s'agit d'une infection asymptomatique seulement décelable par l'inoculation des tissus : foie, rate, cerveau, ganglions, à un animal réceptif tel que le lapin, et quelquefois par la prolifération mitotique du tissu lymphoïde hypertrophié (Levaditi, Mezger et Schoen (2)). La souris peut ainsi conserver d'une façon muette le virus pendant de longs mois (16 mois 1/2 : Kolle et Schlossberger).

Cette découverte fut confirmée par plusieurs auteurs, notamment Yahnel et Prigge (3), Lépine (4), Levaditi, Lépine et Schoen (5), Mulzer et Hahn (6), Matsumoto (7), Li Yuan Po (8).

Quelles que soient les voies d'inoculation : sous-cutanée, intracérébrale, endoveineuse ou testiculaire, l'animal ne présente aucun symptôme cliniquement appréciable.

Dans le greffon inséré sous la peau du dos de la souris, Levaditi,

(1) SCHLOSSBERGER. Syphilis und Frambæsie bei Mäusen. *Centralbl. f. Bakt.*, 1927, t. CIV, p. 237; Ueber das Verhalten der Syphilisspirochäten im Mäuseorganismus bei Passagen. *Med. Klin.*, 1929, t. XXV, pp. 303-304. KOLLE und SCHLOSSBERGER. Die Persistenz der Syphilisspirochäte in Mäusen während langer Zeiträume. *Deutsche med. Wochenschr.*, 1928, t. LIV, pp. 129-130.

(2) LEVADITI, MEZGER et SCHOEN. Syphilis expérimentale microbiologiquement apparente chez la souris (Lymphadénie tréponémique). *C. R. Soc. Biol.*, 10 juin 1932, t. CX, p. 373.

(3) YAHNEL und PRIGGE. Ueber den histologischen nachweis der Spirochæte pallida in Organem syphilisinfizierter Mäuse. *Deutsche Med. Wochenschr.*, 26 avril 1929, t. LV, pp. 694-695.

(4) LÉPINE. Infection syphilitique inapparente de la souris. Infectiosité comparée de la rate et du cerveau. *C. R. Soc. Biol.*, 29 juin 1929, t. CI, p. 777.

(5) LEVADITI, LÉPINE et SCHOEN. Relation entre le cycle évolutif du *Treponema pallidum* et la genèse des lésions syphilitiques. *C. R. Soc. Biol.*, 3 mai 1930, t. CIV, p. 72.

(6) MULZER und HAHN. Zur experimentellen Mäuse- und Meerschweinsyphilis. *Arch. f. Hyg.*, 1930, t. CIII, pp. 95-106.

(7) MATSUMOTO. *Loc. cit.*

(8) LI YUAN PO. Syphilis inapparente de la souris. *C. R. Soc. Biol.*, 22 nov. 1930.

Mezger et Schoen (1) ont pu déceler des tréponèmes du 1^{er} au 30^e jour après la greffe. Plus tard, les parasites disparaissent complètement. Ces auteurs n'ont pu les mettre en évidence entre le 30^e et le 95^e jour, date ultime de leurs examens, le greffon se résorbant complètement à cette époque.

Cependant Levaditi et ses collaborateurs ont montré que ce greffon, en apparence stérile, contient le virus syphilitique sous une forme infravisible ainsi que le démontre le passage à un lapin.

Quant aux organes de la souris ainsi inoculée, on admet très généralement jusqu'ici que toute recherche du tréponème demeure sans succès ; Levaditi n'en a observé qu'exceptionnellement, notamment dans le rein. Toutefois Kato (2) a retrouvé le virus dans les ganglions jusqu'au 66^e jour, Yahnel et Prigge (3) jusqu'au 120^e jour après l'inoculation. Tout dernièrement Levaditi et Schoen (4) ont pu le révéler dans 50 o/o des cas jusqu'au 95^e jour. Ces derniers auteurs insistent sur ce fait que bien que les ganglions de la souris soient éminemment infectants dès la 12^e heure (Li Yuan Po), ou la 24^e heure (Levaditi et Schoen), ils ne contiennent cependant aucune forme tréponémique visible jusqu'au 13^e jour après l'insertion virulente.

Le point important dans la syphilis des Muridés est la longue conservation de la virulence des organes, capable de transmettre un chancre syphilitique par inoculation scrotale au lapin, ou de déterminer chez ce dernier une syphilis asymptomatique seulement traduite par des réactions sérologiques positives. Il apparaît que l'infectiosité du cerveau de la souris survient plus tardivement que celle des autres viscères, et Lépine (5) fixe au delà du 104^e jour le moment où elle peut être décelée.

Cette syphilis asymptomatique de la souris a été surtout étudiée en partant de souches depuis longtemps adaptées au lapin.

(1) C. LEVADITI, J. H. MEZGER et R. SCHOEN. *Loc. cit.*

(2) KATO. *C. R. Réunion Syphilologie de Kyoto*, 17 mai 1930 ; *Spirochæta pallida* in regional lymphatic node of syphilitic mice. *Lues*, Febr. 1931, t. VI, pp. 2-5.

(3) YAHNEL und PRIGGE. *Loc. cit.*

(4) LEVADITI et SCHOEN. Présence du *Treponema pallidum* chez les souris atteintes de syphilis expérimentale inapparente. *C. R. Soc. Biol.*, 1932, t. CIX, p. 811.

(5) LÉPINE. *Loc. cit.*

Nous avons montré (1) qu'avec une souche récemment isolée, et n'ayant subi qu'un seul passage sur cet animal, on pouvait également syphiler la souris blanche d'une manière analogue. Il est donc logique que des tréponèmes provenant directement de l'homme puissent être infectants pour l'organisme des Muridés. C'est d'ailleurs ce qu'ont constaté Mulzer et Hahn (2) en inoculant à la souris des lésions de syphilis secondaire.

Ces auteurs ont observé aussi qu'il n'est pas utile d'attendre longtemps pour que les organes de la souris infectée de façon asymptomatique deviennent virulents ; ils ont pu en effet, réduire à 48 heures le *temps d'enrichissement* nécessaire pour obtenir des résultats positifs lors du transfert au lapin des organes de la souris.

Ces notions suffisent à montrer toute la portée que peut avoir l'étude de la syphilis muette de la souris. Ne permettrait-elle pas, par la généralisation spirochétienne qui se produit dans l'organisme de cet animal, de déceler la présence de tréponèmes là où des examens bactériologiques répétés sont vainement effectués (liquide céphalo-rachidien, sperme, sang, cerveau, etc...) (3).

Dans la littérature on trouve une série d'observations concernant la syphilis expérimentale d'une longue suite d'animaux variés (chèvre, porc, renard, lama, etc...) qui auraient présenté des manifestations cliniques spécifiques, mais les expériences de contrôle n'ont pas donné des résultats probants. La connaissance de la syphilis asymptomatique, et la faiblesse de nos tests d'investigation ne nous permettraient peut-être plus désormais de considérer ces expériences comme n'ayant fourni que des résultats absolument négatifs.

(1) P. GASTINEL et R. PULVENIS. A propos de la syphilis expérimentale de la souris. *Bull. Soc. Derm. et Syph.*, 11 juin 1931, n° 6, p. 890.

(2) MULZER und HAHN. *Loc. cit.*

(3) Les travaux de BESSEMANNS et de DE POTTER (Manifestation syphilitique primaire et transmissible chez la souris blanche. *C. R. Soc. Biol.*, 1930, t. CIV, p. 818 ; Note complémentaire sur la syphilis apparente de la souris. *C. R. Soc. Biol.*, 1931, t. CVII, p. 279) ont démontré qu'à côté de cette syphilis asymptomatique de la souris blanche, il serait possible, exceptionnellement, d'observer au point d'inoculation, des lésions ayant l'aspect typique d'un chancre avec tréponèmes abondants. La syphilis de la souris ne sortirait donc pas entièrement, suivant ces auteurs, du cadre de nos connaissances sur la syphilis expérimentale.

Nous voyons que l'étude de la syphilis inapparente pose, du point de vue biologique, toute une série de problèmes qui intéressent directement le médecin. Il n'est pas dans notre intention, à cet égard, de les retenir ici.

Nous formulerons seulement, à titre de remarque, deux hypothèses, non sans avoir au préalable souligné combien il faut être prudent dans toute comparaison entre la syphilis humaine et la syphilis expérimentale.

1° L'expérimentation nous apprend le rôle de la quantité de virus et de sa voie de pénétration dans l'organisme. N'est-il donc pas possible d'envisager qu'il puisse exister chez l'homme un seuil d'infection au-dessous duquel l'individu qui n'a pas fait de chancre pourrait être néanmoins infecté de façon muette ? La formule du *Tout ou Rien* apparaît de plus en plus contraire aux observations de la biologie expérimentale.

Déjà les constatations cliniques ont démontré l'existence de syphilis sans manifestation au niveau de la porte d'entrée, telles les syphilis cryptogénétiques (Audry (1)), les syphilis sans chancre (Gougerot (2), P. Renault (3)), les syphilis consécutives aux transfusions sanguines. Ici l'affection est latente jusqu'au moment où surviennent des accidents généralisés cliniquement évidents. La connaissance de semblables formes permet sans doute d'interpréter quelques-uns au moins de ces cas nombreux où la syphilis est avérée malgré les plus sincères dénégations du malade quant à l'existence antérieure d'un chancre.

Mais les acquisitions expérimentales autorisent encore à soupçonner chez l'homme la réalité de syphilis muettes au même titre que chez l'animal. Peut-être est-ce dans ce groupe de faits qu'il faut situer ces syphilis humorales dont Bizard (4) a rapporté la statistique chez les prostituées. N'apparaît-il pas d'ailleurs qu'un exemple

(1) CH. AUDRY. Syphilis endogènes et cryptogénétiques. Leur fréquence. *Bruce. Méd.*, 2 nov. 1922 ; AUDRY et CHATELIER. Syphilis cryptocarcinique à début ganglionnaire. *Ann. Dermat. et Syphil.*, 1921, t. II, pp. 305-311.

(2) GOUGEROT. La syphilis acquise sans chancre. *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp.*, 11 nov. 1921, n° 33, p. 1522.

(3) P. RENAULT. *Bull. et Mém. Soc. Méd. de Paris*, 7 mars 1930, n° 5, p. 138.

(4) BIZARD. Le résultat de la réaction de Wassermann chez les femmes des maisons de prostitution. *Bull. Soc. Derm. et Syphil.*, 1928, p. 574.

vraiment typique de cette forme infectieuse est fourni par la syphilis héréditaire qui ne se traduit souvent par aucun symptôme clinique et qui n'est confirmée que par une réaction sérologique et la notion d'une syphilis chez les parents. On sait cependant que ces hérédo-syphilitiques sans symptômes apparents peuvent à leur tour être générateurs d'enfants porteurs de lésions évolutives.

2^o La connaissance bien établie de l'infectiosité de certains organes du lapin ou de la souris, en dehors de toute forme spirochétienne visible, pose, comme l'a dit Levaditi, le problème du cycle du tréponème passant par une phase d'invisibilité.

On sait que Levaditi (1) a montré combien les cellules en état de prolifération régénérative ou de développement mitotique étaient réceptives pour les virus filtrants tels que la vaccine par exemple.

Si une assimilation peut être faite entre la biologie des virus filtrants et celle du virus syphilitique à un moment de son évolution, on comprendrait l'affinité que le spirochète peut avoir pour les ganglions lymphatiques, organes riches en centres germinatifs, où il végète, comme l'expérience le prouve, sans y déterminer de lésion, et, très souvent, sans pouvoir y être décelé microscopiquement.

Ne pourrait-on invoquer la constante activité cellulaire des glandes génitales pour expliquer, par la survie du virus tréponémique dans ces organes, la transmission héréditaire de la syphilis ? (2).

L'infection massive du fœtus trouverait peut-être aussi sa raison dans tout le mécanisme d'intensives divisions cellulaires d'un organisme en voie de formation.

On comprendrait dès lors que certains viscères dans lesquels le spirochète inoculé directement ne détermine pas d'altérations (capsule surrénale), puissent être au contraire, chez le fœtus hérédospécifique, le siège d'une pullulation tréponémique.

(1) LEVADITI et NICOLAU. Ectodermoses neurotropes. Etude sur la vaccine. *Ann. Inst. Past.*, 1923, t. XXXVII, p. 1; Vaccine et néoplasmes. *Ann. Inst. Past.*, 1923, t. XXXVII, p. 443.

(2) P. GASTINEL. A propos de l'hérédité syphilitique unilatérale. XVIII^e Congrès de Médecine, Nancy, 1926. *Revue Méd. Franç.*, 1926, t. VII, p. 261.

Nous voudrions terminer ce chapitre en insistant sur la nécessité qu'il y a à introduire quelques précisions dans l'usage de termes trop souvent employés les uns pour les autres quand on parle de syphilis asymptomatique et de syphilis latente.

Les modalités de l'infection syphilitique expérimentale s'échelonnent progressivement selon une gamme dont on pourrait noter ainsi les différentes graduations :

1° La *syphilis avec symptômes cliniques manifestes*.

2° La *syphilis latente* vise l'état de l'animal qui a présenté un accident et qui conserve sans souffrance un virus susceptible, à un moment donné, de reprendre pour le porteur, son activité.

3° La *syphilis asymptomatique*, ou *syphilis inapparente*, ou *syphilis muette*, est une véritable *maladie* sans symptômes cliniques, mais qui a cependant une évolution propre dont témoignent la virulence des ganglions, le cycle des réactions humorales, l'acquisition possible, sinon fréquente de l'immunité et sa disparition sous l'effet du traitement.

CHAPITRE V

L'IMMUNITÉ

DANS LA SYPHILIS EXPÉRIMENTALE

DU LAPIN

SOMMAIRE. — I. Superinfection : homologue et hétérologue. — II. La Réinfection : animaux traités précocement et tardivement. — III. Réinoculation et syphilis asymptomatique. — IV. Les facteurs modifiant les résultats des réinoculations expérimentales, sans traitement et après traitement : le temps écoulé entre la primo-inoculation et la réinoculation, la quantité de virus, rôle de la souche virulente, rôle du siège de la superinfection, rôle de la forme et de l'intensité de la première infection. — Le traitement dit stérilisant, le traitement insuffisant. — V. Nature de l'immunité : la doctrine de Neisser et Kolle ; la doctrine de Chesney et Kemp. — Opposition et discussion entre ces deux doctrines. — Critique sur la valeur du test de Kolle. — Les différents aspects de l'immunité dans la syphilis expérimentale. — VI. Conceptions de l'immunité. — L'immunité locale : son étude chez les animaux traités et chez les animaux non traités, vis-à-vis d'une souche homologue et hétérologue. — Notion de l'immunité histiogène et de l'allergie.

SUPERINFECTION — RÉINFECTION

Nous ne saurions cacher le découragement que l'on éprouve en présence de l'abondance extrême de la documentation expérimentale concernant l'étude de l'immunité chez le lapin. S'il est déjà difficile de prendre connaissance de travaux si divers, il est encore plus malaisé de chercher la voie dans laquelle on peut s'engager pour apporter soi-même une contribution, si minime soit-elle, à l'œuvre de tous les chercheurs. Notre but fut modeste. Nous nous sommes proposés essentiellement l'étude de l'immunité locale chez le lapin syphilitique. Chemin faisant, au cours de nos expériences,

nous avons pu, d'autre part, observer à notre tour, à quelques modifications près, ce que d'autres ont vu, apportant ainsi sur certains points des confirmations qui valent peut-être d'être relatées.

Pour exposer et coordonner nos recherches, nous croyons préférable de présenter ici une étude d'ensemble de l'immunité chez le lapin.

Les conditions dans lesquelles un animal syphilitique peut se trouver vis-à-vis d'une nouvelle inoculation ressortissent à deux catégories de faits expérimentaux qu'il convient immédiatement de bien dissocier.

Dans un premier groupe de cas, l'animal en cours d'évolution de syphilis, ou ayant achevé le cycle de son accident primaire, subit une nouvelle inoculation. Il s'agit alors de *superinfection*.

Dans un deuxième groupe, l'animal est réinoculé après avoir été traité dans des conditions telles que l'on peut envisager une « stérilisation » de son infection primaire, et dès lors la réalité d'une *réinfection*.

Nous allons donc sous les deux rubriques de *superinfection* et de *réinfection*, décrire ce que nous avons observé à la suite de nombreux autres.

Cet exposé permettra d'aborder la discussion de la nature de l'immunité, lourd problème dont nous verrons les données mais dont la conclusion ne peut être formulée qu'avec prudence et réserve.

RÉINOCULATION CHEZ DES LAPINS NON TRAITÉS : LA SUPERINFECTION

Tous les auteurs qui se sont occupés de cette question sont d'accord pour signaler la très grande fréquence des résultats positifs de la superinfection quand elle est pratiquée avant le 50^e jour. Le pourcentage va en diminuant dans des proportions qui varient selon les statistiques, du 60^e au 90^e jour, et à partir de ce moment, il y a unanimité pour reconnaître que le lapin a acquis, du point de vue cutané au moins, une immunité vis-à-vis d'une nouvelle inoculation (*immunité-chancré* de Kolle).

Pour étudier cette question dans son ensemble, nous avons pratiqué la superinfection de lapins syphilitiques en les groupant dans des séries de lots d'après le temps écoulé depuis leur première inoculation.

**1^o Superinfection en période d'incubation
et auto-inoculation.**

L'étude de la superinfection peut être envisagée lorsque l'animal se trouve en période d'incubation. D'une façon générale, le résultat des inoculations faites jusqu'au 15^e ou 20^e jour environ après la première insertion, aboutissent à la formation d'un syphilome, et, à cet égard, l'expérimentation animale confirme les faits notés chez l'homme dans les quelques observations où l'on s'est cru autorisé pendant la phase d'incubation à tenter une pareille recherche.

On remarque alors, chez le lapin, un raccourcissement du temps d'incubation, si bien que les chancres successifs présentent tous leur acmé à peu près au même moment.

Les superinfections en période d'incubation ne sont pas sous la dépendance du caractère homologue ou hétérologue de la souche, l'animal n'ayant encore acquis, bien entendu, à ce moment aucun état réfractaire vis-à-vis d'un spirochète de nouvelle provenance.

Enfin, en pratiquant des auto-inoculations dès que le chancre se prête à un prélèvement de matériel, nous avons observé que jusqu'au 32^e jour, l'animal restait susceptible d'une auto-infection expérimentale, ces délais se rapprochant de ceux observés par Taylor, Queyrat et Pinard dans les études de même ordre faites sur l'homme.

Signalons d'ailleurs qu'Adachi (1) a obtenu des résultats strictement analogues aux nôtres dans la syphilis expérimentale du lapin dont il a mis en évidence l'auto-inoculabilité jusqu'au 31^e jour.

C'est à côté du résultat positif des auto-inoculations aux premiers temps évolutifs du syphilome qu'il faut placer les récidives locales après excision.

(1) ADACHI. On experimental inoculation of syphilis in rabbits. II. Reinoculation experiment in syphilitic rabbits — « superinfection ». *Ar. Derm.* 1925, t. V, p. 11.

Adachi les observe si l'ablation est faite avant le 12^e jour. Nous avons remarqué dans nos recherches que ce délai peut être repoussé bien au delà.

Nous avons vu enfin qu'il est fréquent quand on pratique la biopsie du syphilome de provoquer par ce petit acte opératoire une nouvelle exacerbation des lésions qui prennent une plus grande extension. On sait que Brown et Pearce ont montré que l'ablation du syphilome peut être suivie d'une syphilis généralisée particulièrement grave.

**2^o Superinfection homologue de lapins réinoculés précocement
(du 27^e au 39^e jour).**

Conformément aux observations antérieures nous avons noté avec une fréquence quasi constante le caractère positif des réinoculations chez les lapins en expérience. Nous nous bornerons à rapporter dans le tableau ci-joint quelques-uns de nos résultats :

TABLEAU 1. — *Réinoculation homologue du 27^e au 39^e jour.*

Lapins	Souche	Siège inoc.	Lésion clinique	Intervalle inoc. réinoc.	Siège réinoc.	Résultat clinique
7	H	sous-scrut.	chancre	27 jours	sous-scrut.	+
9	H	»	»	27 »	»	+
10	T	»	»	32 »	»	+
11	T	»	»	32 »	»	+
12	T	»	»	32 »	»	—
14	H	intratestic.	orchite et chancre	39 »	»	+
16	H	»	»	39 »	»	+
17	H	»	»	39 »	»	—
18	H	»	»	39 »	»	+
19	H	»	»	39 »	»	+
20	H	»	»	39 »	»	+
B 22	H	»	orchite	39 »	»	+

Mais notre effort a été de préciser le moment où s'installe cet état réfractaire en inoculant les animaux surtout à la période litigieuse qui s'écoule à partir du 50^e jour.

Nous avons même prolongé les investigations jusqu'à une date éloignée (412 jours).

Enfin, nos recherches ont été faites en utilisant successivement

L'IMMUNITÉ CHEZ LE LAPIN

pour la superinfection des souches homologues ou des souches hétérologues.

3° *Superinfection homologue du 44^e au 412^e jour.*

Quarante-trois lapins, ayant présenté un chancre après inoculation scrotale soit de la souche Truffi, soit de la souche H ont été dans des délais variables réinoculés avec la même souche. Les résultats peuvent se schématiser brièvement de la façon suivante :

Sauf 2 animaux qui fournirent au 50^e et au 70^e jour, un chancre de réinoculation, tous les autres ne réagirent par aucune lésion clinique. Ajoutons que les constatations furent les mêmes quelle que soit la souche employée.

Nous sommes donc autorisés devant un résultat aussi précis, à peine 4 o/o de réinoculations positives, de dire que l'immunité-chancere est déjà nettement constituée dès le 50^e jour.

TABLEAU 2. — *Réinoculation homologue du 44^e au 80^e jour.*

Lapins	Souche	Siège inoc.	Lésion clinique	Intervalle inoc réinoc.	Siège réinoc.	Résultat clinique
A 39	T	sous-scrot.	chancre	44 jours	sous-scrot.	—
A 60	T	»	»	48 »	»	—
A 67	H	»	»	48 »	»	—
74	H	»	»	50 »	»	+
A 19	H	»	»	50 »	»	—
A 91	H	»	»	50 »	»	—
A 71	H	»	»	51 »	»	—
A 33	H	»	»	62 »	»	—
A 49	H	»	»	62 »	»	—
46	H	»	»	70 »	»	+
98	T	»	»	72 »	»	—
A 31	H	»	»	73 »	»	—
A 42	T	»	»	74 »	»	—
A 48	H	»	»	74 »	»	—
A 55	H	»	»	74 »	»	—
A 9	H	»	»	75 »	»	—
A 92	H	»	»	77 »	»	—
A 96	H	»	»	77 »	»	—
1	H	»	»	77 »	»	—
6	H	»	»	77 »	»	—
5	H	»	»	77 »	»	—
A 98	H	»	»	77 »	»	—
6	H	»	»	78 »	»	—
A 84	T	»	»	80 »	»	—

SYPHILIS EXPÉRIMENTALE

Ainsi donc, notre statistique abaisse encore le pourcentage de succès avant le 90^e jour.

Par contre, nos échecs constants après cette date coïncident avec ceux signalés dans toutes les statistiques antérieures.

TABLEAU 3. — *Réinoculation* homologue du 95^e au 412^e jour.

Lapins	Souche	Siège inoc.	Lésion clinique	Intervalle inoc. réinoc.	Siège réinoc.	Résultat clinique
A 97	H	sous-scröt.	chancre	94	sous-scröt.	—
A 99	H	»	»	94	»	—
2	H	»	»	94	»	—
A 47	H	»	»	95	»	—
A 77	H	»	»	100	»	—
A 40	T	»	»	112	»	—
A 3	T	»	»	113	»	—
62	H	»	»	113	»	—
A 64	T	»	»	120	»	—
A 79	H	»	»	125	»	—
A 76	H	»	»	130	»	—
22	H	»	»	140	»	—
58	H	»	»	147	»	—
70	H	»	»	147	»	—
A 10	H	»	»	170	»	—
A 8	T	»	»	180	»	—
P 356	T	»	»	220	»	—
A 23	T	»	»	260	»	—
420	H	»	»	412	»	—

Kolle, Chesney et Kemp, Mulzer, Strempel etc... établissent dans leurs recherches, que l'état réfractaire vis-à-vis d'une nouvelle inoculation, se constitue progressivement, et Chesney représente graphiquement la courbe de réinoculabilité.

Nous verrons plus loin la signification de cette immunité, sa durée, et même les phases évolutives qu'elle peut offrir.

4^o *Superinfection hétérologue.*

Si au lieu de pratiquer l'inoculation nouvelle avec une souche homologue, on utilise une souche hétérologue, on constate de la façon la plus nette que l'animal réagit dans des conditions très différentes.

Kolle tout particulièrement a insisté sur cette notion.

Ainsi un animal syphilité avec une souche donnée, et ayant acquis vis-à-vis d'elle un état réfractaire à en juger par le carac-

L'IMMUNITÉ CHEZ LE LAPIN

rière négatif d'une nouvelle inoculation, demeure apte à réagir par un chancre lors de l'inoculation d'un virus hétérologue. Cette réceptivité prolongée peut s'observer longtemps.

Nous avons entrepris à cet égard des recherches en série.

Neuf animaux ayant tous présenté des chancres des mieux caractérisés ont vécu assez longtemps pour nous permettre une suite d'investigations.

Ils furent alors réinoculés dans des délais variables et très espacés avec une souche *homologue*. Aucun de ces lapins ne présenta de nouvelles lésions. Pour plusieurs d'entre eux même, cette inoculation d'épreuve fut répétée à deux ou trois reprises, et faite avec un matériel dont la virulence était contrôlée sur des animaux témoins. Ainsi apparaissait nettement l'état réfractaire du tégument chez ces animaux. Ils subirent ensuite une nouvelle inoculation en souche *hétérologue*. Rappelons qu'à cet égard nous avons utilisé d'une façon croisée les virus H, T et L.

Un simple coup d'œil sur le tableau ci-contre montre avec quel pourcentage frappant, la réinoculation ainsi faite fournit des résultats positifs. *Nous avons pu obtenir des chancres à des délais respectifs de 200, 240 et même 405 jours.*

TABLEAU 4. — Réinoculation hétérologue du 36^e au 405^e jour.

Lapins	Souche	Voie	Lésion	Intervalle inoc. réinoc.	Voie	Souche	Résultat clinique
40	H	intratestic.	orchite	36 jours	sous-scrot.	T	+
79	H	»	»	36 »	»	T	+
A 72	T	sous-scrot.	chancre	110 »	»	H	+
A 73	T	»	»	110 »	»	H	+
A 60	T	intratestic.	orchite	150 »	»	H	+
A 61	T	»	»	150 »	»	H	+
A 40	T	sous-scrot.	chancre	195 »	»	H	+
10	L	»	»	200 »	»	H	+
A 8	T	»	»	240 »	»	H	+
84	H	»	»	240 »	»	T	—
P 356	T	»	»	365 »	»	H	—
75	L	»	»	405 »	»	H	+

Bien entendu, si une nouvelle insertion virulente est faite avec la souche hétérologue qui a provoqué le résultat positif, l'animal se retrouve alors dans les conditions des superinfections avec virus homologue, et ne réagit plus.

Nos constatations permettent donc de prolonger les délais de réceptivité dans la superinfection avec un nouveau virus, très au delà de ce qu'ils sont dans la superinfection homologue. Aussi comprend-on le terme de « *mono-immunité* » appliqué par Kolle à la résistance du lapin vis-à-vis d'une souche donnée, terme qui témoigne bien du caractère limité de cet état réfractaire.

A vrai dire, le mot même d'immunité dépasse peut-être la réalité biologique, et nous verrons les réserves qu'il convient d'apporter à cette dénomination.

Un autre caractère des superinfections est souvent l'évolution aiguë des lésions, plus rapide dans leurs phases successives, et aussi l'allure ulcéreuse, nécrotique que prend le syphilome.

On retrouve là, le type anatomique des réactions allergiques dont la superinfection dans la syphilis expérimentale donne un exemple des mieux justifiés.

5° *Superinfection et syphilis inapparente*

Nous avons étudié précédemment ce qu'était la syphilis asymptomatique. Il arrive fréquemment que des animaux ne répondant par aucun signe clinique à une première insertion virulente, et cependant syphilités par elle, peuvent être ultérieurement superinfectés. Dans ce cas, le chancre de nouvelle inoculation peut présenter dans son incubation et son allure l'aspect général que nous venons de signaler. Nous pouvons à cet égard rapporter des observations typiques.

TABEAU 5. — *Réinoculation dans la syphilis inapparente.*

Superinfection	Lapins en état de syphilis inapparente	Lésion
Homologues	A 19	Très gros chancre
	66	»
	A 31	»
Hétérologues	A 72	Très gros chancre
	40	Chancre
	A 79	Chancre

Si, dans une vue d'ensemble, on veut préciser l'allure des accidents de superinfection chez le lapin réinoculé avant le 90^e jour, on est souvent frappé par la courte période de son incubation.

Nous avons observé le chancre caractérisé 10 ou 15 jours après la réinoculation.

Le phénomène se juge d'autant plus facilement quand on emploie une souche hétérologue, ce qui repousse les délais pendant lesquels l'animal demeure réceptif; et nous verrons plus loin que l'on peut alors apprécier tout à la fois la rapidité d'incubation de ce nouveau chancre, et au contraire l'immunité que présente l'animal pour la même souche quand l'inoculation avec l'une et l'autre est faite simultanément.

6^o *La superinfection oculaire des lapins infectés par voie scrotale*

Il était intéressant dans notre étude sur la superinfection des lapins, de préciser le comportement des animaux syphilitiques lorsque la nouvelle insertion virulente est faite dans une toute autre région que la première. Ce problème sans doute mériterait une expérimentation beaucoup plus étendue que celle que nous avons pu réaliser. D'ailleurs des auteurs nombreux (Nothaas, Uhlenhuth et Mulzer, Adachi, etc...) ont consacré à ces recherches des travaux que nous rappellerons plus loin à propos de l'immunité.

Bornons-nous donc à signaler ici les résultats que nous avons obtenus, et qui confirment les conclusions de tous les expérimentateurs.

D'une façon générale, on constate que la cornée acquiert l'immunité un peu plus tardivement, et avec une moindre fréquence que les autres régions tégumentaires, et notamment le scrotum du côté opposé.

Pour nous faire une opinion personnelle sur ce sujet, nous avons infecté un lot de lapins par injection intratesticulaire avec la souche H. Ils présentèrent des lésions caractéristiques d'orchite et de chancre. De 13 animaux ainsi préparés, 11 d'entre eux furent réinoculés par introduction d'une émulsion virulente (souche *homologue*), dans la chambre antérieure de l'œil, du 71^e au 149^e jour de leur primo-infection.

SYPHILIS EXPÉRIMENTALE

L'immunité de la cornée fut constatée chez 10 lapins tandis qu'un seul offrit une kératite caractérisée au 78^e jour.

Mais il est à noter que 2 autres animaux (lapins 11 et 12) furent réinoculés dans la chambre antérieure avec une souche *hétérologue* et que l'un d'entre eux eut une kératite expérimentale.

TABLEAU 6. — *Réinoculation oculaire de lapins primo-infectés par voie scrotale.*

Lapins	Souche	Voie	Lésion	Intervalle inoc. réinoc.	Voie	Souche	Résultat clinique
31	H	sous scrot.	chancre	71 jours	chambre antérieure de l'œil	H	—
* 14	H	intratestic.	orchite et chancre	78 »	»	H	—
15	H	»	»	78 »	»	H	—
16	H	»	»	78 »	»	H	—
17	H	»	»	78 »	»	H	—
18	H	»	»	78 »	»	H	—
19	H	»	»	78 »	»	H	—
20	H	»	»	78 »	»	H	—
B 22	H	»	»	78 »	»	H	+
9	H	sous-scrot.	chancre	81 »	»	H	—
4	H	»	»	149 »	»	H	—
⊙ 11	T	»	»	81 »	»	H	+
⊙ 12	T	»	»	81 »	»	H	—

* Auto-inoculation.
 ⊙ Réinoculation hétérologue.

Il ressort du tableau précédent que dans nos conditions d'expérience et à ne retenir que les réinoculations avec un virus homologue, la cornée demeure encore réceptive dans 10 o/o des cas, et ce chiffre suffit à montrer la différence qu'il y a entre ces superinfections oculaires et celles effectuées sur le tégument. On a vu plus haut, en effet, dans nos protocoles, qu'à partir du 50^e jour, l'immunité-chancre est acquise presque constamment, et qu'après le 80^e jour, elle ne manque jamais.

RÉINOCULATION CHEZ DES LAPINS TRAITÉS :
LA RÉINFECTION

L'étude des réinoculations chez les lapins traités pose tout le problème de la réinfection, c'est-à-dire de la guérison par acte thérapeutique.

Mais pour juger de cette guérison, on se heurte tout de suite à une difficulté fondamentale : quelle est la valeur des tests journellement employés pour en juger ?

Disons dès maintenant qu'ils sont sujets à de sévères critiques, et que l'appréciation d'une guérison est d'autant plus malaisée qu'il faut actuellement tenir compte de l'importante notion de la syphilis asymptomatique.

Bref, le problème posé met en question la curabilité complète ou non de la syphilis envisagée d'un point de vue biologique.

Nous verrons plus loin, en étudiant la conception générale de l'immunité, que les auteurs considèrent unanimement qu'après un traitement précoce, c'est-à-dire effectué avant le 45^e jour, le lapin demeure sensible à une inoculation ultérieure. A l'opposé, l'échec est la règle si l'animal est réinoculé tardivement, vers le 90^e ou 100^e jour. Ajoutons enfin qu'il est possible de réinfecter plusieurs fois le lapin en lui faisant subir un traitement « stérilisant » après chaque nouveau chancre. Adachi aurait ainsi observé à quatre reprises la survenue d'un syphilome ; au delà de cette limite, l'auteur n'a enregistré que des succès.

A cet égard nous avons réalisé une série d'expériences en traitant des lapins syphilitiques, les uns *précocement*, c'est-à-dire avant le 58^e jour de leur syphilis (exactement du 28^e au 58^e jour), les autres *tardivement*, soit après cette date. Pour ce faire, nous avons utilisé la technique suivante : nos animaux ont reçu à 6 jours d'intervalle, 6 injections de néo-salvarsan à la dose de 4 centigrammes par kilogramme de poids corporel.

Pratiqué de cette manière, ce traitement répond à ce que tous les auteurs (Chesney, Matsumoto, etc...) considèrent comme « stérilisant ».

Signalons que cette thérapeutique faisait régulièrement disparaître la réaction sérologique de Meinicke.

Certes, un tel traitement nous conduit immédiatement à formuler quelques réflexions indispensables pour la clarté de notre exposé : Tous les auteurs sont d'accord pour reconnaître que les animaux soignés précocement sont bien guéris de leur syphilis et deviennent donc susceptibles d'être réellement réinfectés. Il n'en va plus de même pour ceux traités tardivement, et nous nous garderons d'affirmer que dans nos expériences une telle thérapeutique a abouti à une guérison véritable. Même si nous avons pu toujours nous entourer, par des passages d'organes, de toutes les garanties sur lesquelles s'appuient les auteurs pour présumer d'une stérilisation acquise par l'acte thérapeutique, nous verrons plus loin toute l'incertitude qui demeure à départager la réinfection vraie d'une simple superinfection.

Sans préjuger ici de ce problème discuté ailleurs, nous ferons *a priori* rentrer les animaux traités *tardivement* dans le cadre de la réinfection.

Après 3 semaines d'attente afin que toute action arsenicale ne puisse être incriminée, nous avons réinoculé les animaux.

Ce délai dépasse même de beaucoup le temps pendant lequel le néo-salvarsan peut modifier une inoculation virulente ultérieure. En effet, les recherches de Matsumoto ont montré qu'après une seule injection intraveineuse de salvarsan à raison de 3 centigrammes par kilogramme de poids, le médicament a seulement dans les 72 premières heures une action empêchante vis-à-vis de l'inoculation d'épreuve.

De même encore, le salvarsan introduit par voie veineuse aux mêmes doses, mais d'une façon répétée pendant 3 semaines, est impuissante à protéger l'animal contre un matériel virulent inoculé déjà le 6^e jour après la dernière injection (Matsumoto).

1^o Animaux traités précocement.

Sur 14 animaux, arrivés au terme de l'expérience (appartenant à un lot de 24), 11 avaient été réinoculés avec une souche homologue, et 3 avec une souche hétérologue.

Parmi les premiers, 8 animaux ont présenté un chancre typique

de réinoculation, et les 3 du deuxième groupe ont tous réagi à la nouvelle insertion virulente.

Ainsi donc, chez nos animaux précocement traités, n'existait que dans 3 cas sur 14 un état d'immunité à en juger par le test local de la réinoculation.

Nos résultats confirment ceux de Kolle et Prigge, Chesney, Adachi, Matsumoto, Uhlenhuth et Grossmann, Frei, Worms, Reiter, etc.

A ne considérer que l'absence de chancre de réinoculation, on pourrait en déduire l'état réceptif complet des lapins ainsi traités précocement. Il apparaît cependant que ce test local ne suffit pas à affirmer que l'animal ne conserve plus aucune modification du fait de son infection première. En effet, les expériences de Matsumoto sont à cet égard intéressantes à rapporter. Cet auteur injecte par voie endo-veineuse des émulsions de matériel syphilitique chez des lapins traités selon la méthode considérée par lui comme stérilisante, et il observe chez eux l'absence habituelle d'accidents de syphilis généralisée en utilisant une souche qui en détermine chez les animaux témoins. D'autre part, l'auteur japonais remarque que cette injection endo-veineuse provoque chez ces animaux traités « une réaction cutanée, c'est-à-dire rougeur et gonflement de degré variable avec légère infiltration au point où la lésion primaire antérieure avait existé ». Ces lésions, de durée courte (7 à 8 jours), présentent dans la majorité des cas des tréponèmes.

A la réaction ainsi décrite, l'auteur donne le nom de *phénomène paradoxal*, et y voit une manifestation allergique.

Matsumoto fait ressortir avec raison, nous semble-t-il, l'opposition qu'il y a entre les deux tests utilisés ; l'inoculation endo-veineuse en effet, confirme que l'animal traité ne se retrouve pas à l'état neuf.

2° Animaux traités tardivement.

Dans une nouvelle série d'expériences, 11 animaux arrivèrent encore au terme de nos recherches, sur un lot de 18 lapins. Ils furent traités selon la technique indiquée plus haut dans des délais allant du 58^e jour au 260^e jour après la primo-insertion.

Les réinoculations homologues, furent toujours faites une vingtaine de jours après la fin du traitement.

Les résultats obtenus peuvent se schématiser de la façon suivante : 2 lapins furent complètement réfractaires à la nouvelle insertion virulente, 3 autres au contraire, eurent un chancre de réinoculation des mieux caractérisés, et n'offrant dans leur incubation, aspect, ou durée, la moindre dissemblance avec des chancres de primo-inoculation. Au contraire, chez 6 lapins, la réinfection détermina des lésions d'aspect souvent avorté, de brève incubation (8, 10 jours), et ne persistant qu'une dizaine de jours.

Dans plusieurs cas, nous avons pu déterminer la végétabilité sur place du tréponème, ce qui confirme qu'il s'agissait bien de lésions discrètes survenant chez des animaux ayant acquis partiellement un état réfractaire cutané.

D'ailleurs, les réinoculations faites ultérieurement chez ces animaux sont restées négatives.

Il apparaît évident que chez les animaux traités, il y a des intermédiaires entre les réponses jugées positives ou négatives d'après le seul criterium du chancre typique. Cette manière de voir est d'autant plus plausible que l'on ne peut nier aujourd'hui la réalité d'une infection nouvelle sans aucun signe local au point de réinoculation créant ainsi une syphilis asymptomatique.

On peut donc décrire plusieurs modalités aux aspects de la réinoculation chez les animaux traités, aspects se dégradant depuis le chancre le plus typique jusqu'aux formes de l'infection seulement prouvée par la virulence des ganglions et la reprise des réactions sérologiques.

Il était nécessaire d'établir ces quelques considérations pour apprécier la statistique qui ressort de nos expériences.

D'après Prigge, Adachi (1) etc..., si les animaux sont traités après le 90^e jour on ne peut plus observer de chancre à la suite d'une nouvelle insertion virulente, quelle que soit même l'activité du traitement. A ne retenir que l'existence d'un chancre typique de réinoculation, nous ne l'avons obtenu qu'une fois sur 11, passé le délai de 90 jours entre la primo-inoculation et le début du traitement (133^e jour). Les 2 autres cas de succès manifeste obtenu lors de la réinoculation ont trait à des animaux traités en deçà de cette date (soit aux 52^e et 58^e jours).

(1) ADACHI. On experimental reinoculation of syphilis in rabbits. I. Reinoculation experiment after « cure » of syphilis with salvarsan. Reinfection. *Ac. Derm.*, 1925, t. IV, p. 393.

Cependant l'opposition apparaîtrait plus grande entre nos résultats et ceux des auteurs, si on envisage les réactions dégradées que nous avons obtenues.

Mais au point de vue biologique, on conçoit très bien, à côté des deux formes extrêmes de la *réinfection* syphilitique, la lésion typique, et la syphilis inapparente, l'existence de ces formes intermédiaires qui ne seraient que l'expression d'une immunité plus ou moins établie. On ne peut méconnaître toutefois qu'une autre interprétation est susceptible d'être fournie pour expliquer ces résultats.

En effet, comme nous l'avons signalé dès le début de cette étude, la guérison admise *a priori* après le traitement « stérilisant » est un postulat dont on peut critiquer la base; et dès lors, il ne s'agirait plus peut-être de réinfection selon des aspects dégradés ou bâtards, mais bien mieux de *superinfection* selon un mode allergique.

C'est là le débat non clos de la nature même de l'immunité syphilitique qui sera envisagée plus loin.

RÉINOCULATIONS ET SYPHILIS ASYMPTOMATIQUE

Deux ordres de faits doivent être dissociés :

a) Nous avons vu que chez les animaux ne répondant à la réinfection après traitement tardif par aucune lésion locale, l'immunité-chancere ne suffit pas à protéger l'organisme contre une invasion de spirochètes de nouvel apport. On aurait pu toutefois conclure assez volontiers dans ce sens, à en juger par certains faits expérimentaux tels que ceux rapportés par Matsumoto, à savoir : chez l'animal ayant l'immunité-chancere, les inoculations endo-veineuses ne produisent pas de syphilis généralisée alors qu'on la constate chez les témoins, et de même l'inoculation dans les veines crée une spirochétémie plus courte que chez l'animal neuf.

Et cependant, le concept d'une immunité totale, acquise par l'animal réfractaire vis-à-vis d'une nouvelle insertion, ne peut être maintenu dans son sens strict, depuis la connaissance de la « superinfection asymptomatique » (Kolle et Schlossberger). En effet, chez

un animal présentant l'immunité-chancre, la réinoculation peut être suivie d'une invasion muette de son organisme par les tréponèmes (Kolle), ainsi qu'en témoignent les passages d'organes et notamment des ganglions (se reporter au chapitre de la conception de l'immunité).

On voit combien la connaissance de la syphilis asymptomatique a modifié la valeur des tests auxquels on s'était habitué pour juger de l'état de réceptivité ou non de l'animal déjà infecté.

Nous indiquerons un peu plus loin les données qui doivent en être déduites quant à l'interprétation du mécanisme de l'immunité syphilitique.

Un nouvel apport de virus permet difficilement de juger de l'immunité des animaux en état de syphilis inapparente, à la suite d'une *primo-inoculation*. Mais on peut, nous l'avons vu, modifier leur réceptivité par un traitement arsenical. En effet, une nouvelle inoculation après ce traitement, a produit dans quelques cas un chancre des mieux caractérisés. Il s'agissait dans nos expériences de réinoculations faites dans des délais assez éloignés de la date de la primo-inoculation (de 100 à 250 jours).

Soulignons également que *plusieurs inoculations répétées avant la thérapeutique arsenicale n'avaient pu déterminer chez ces animaux, aucune lésion.*

Ces constatations négatives sont d'autant plus à retenir qu'il n'est pas exceptionnel, comme nous l'avons dit, de voir un animal en état de syphilis muette, présenter un chancre de réinoculation au moment même où un animal témoin, ayant offert des manifestations lors de l'inoculation première, devient immun pour une souche homologue (Uhlenhuth et Grossmann, Prigge et Rothermundt, recherches personnelles).

LES RÉINOCULATIONS EXPÉRIMENTALES ET LES FACTEURS MODIFIANT LEURS RÉSULTATS

Nous avons montré plus haut les multiples facteurs susceptibles d'influencer l'évolution de la syphilis expérimentale de primo-inoculation, et avons fait ressortir combien leur connaissance était

utile à l'expérimentateur et au clinicien. Dans ce nouveau chapitre, nous allons essayer de mettre en évidence le rôle des principaux facteurs agissant sur les résultats des réinoculations. Questions difficiles sans doute à résoudre, mais dont l'intérêt est primordial non seulement pour la comparaison et l'homologation des résultats expérimentaux, mais encore à cause de leur retentissement sur la clinique humaine. En effet, lorsque l'animal est réinoculé, entre en jeu le mécanisme complexe d'un état plus ou moins réfractaire local ou général qui pose tout le problème de la superinfection et de la réinfection syphilitique.

Il est logique de penser que les mêmes facteurs influençant la syphilis de première inoculation, interviendront ici. Cependant, beaucoup d'entre eux semblent perdre de leur importance, s'effaçant devant d'autres qui, bien que nouvellement apparus, se trouveront jouer un rôle de premier plan du fait même de l'infection première. Ce sont ceux-là que nous étudierons spécialement.

I. — LA RÉINOCULATION SANS TRAITEMENT (SUPERINFECTION)

A. — *Temps écoulé entre la primo-inoculation et la réinoculation.*

C'est là le facteur principal qui domine toute l'histoire des réinoculations aussi bien dans la superinfection que dans la réinfection. Nous avons vu qu'il était possible de reproduire un chancre scrotal de réinoculation chez un animal dont l'infection première remontait à moins de 90 jours, mais qu'après cette époque, la réinoculation était vouée à un échec, tout au moins en ce qui concerne la production d'une lésion locale (*immunité-chancre*).

Mais une fois acquise, que devient cette immunité-chancre ? Dure-t-elle toujours ?

C'est là une question sur laquelle les documents ne sont pas nombreux. Il semble d'après les auteurs allemands Breinl et Wagner (1) que cet état « anergique » ainsi qu'ils l'appellent,

(1) BREINL und WAGNER. Untersuchungen über Immunität bei experimenteller Kaninchensyphilis. *Zeitschr. f. Immunität*, 1929, t. LX, p. 123.

demeure inchangé. Cependant, Nothaas (1), d'après ses expériences de réinfection conclut que l'immunité-chancere ne durerait que 10 mois environ. Nos recherches personnelles nous inclinent à penser comme ce dernier. A l'appui de cette opinion, nous rapporterons l'observation typique d'un animal qui fut inoculé le 15 janvier 1931, et présenta un syphilome. Sans avoir subi aucun traitement, il fut réinoculé avec une souche hétérologue, de virulence vérifiée, le 6 octobre 1931, soit 260 jours après la primo-infection. Le résultat fut négatif. Le 22 janvier 1932, nouvel échec d'une seconde tentative de réinoculation. Enfin, le 25 février 1932, une troisième insertion virulente détermina un chancre typique. Ainsi donc l'immunité avait cédé au 405^e jour après la première inoculation (2).

Même la date de 90 jours, époque à laquelle l'immunité-chancere semble atteindre son point culminant, se trouve singulièrement repoussée sous l'influence de divers facteurs dont la quantité de virus introduit lors de la réinoculation et la souche employée pour cette réinoculation.

B. — *Rôle de la quantité de virus dans la superinfection.*

Honda (3), utilisant des lapins dont l'infection remontait à plus de 90 jours (de 125 à 217 jours, et même dans un cas à 918 jours), les réinocula par voie scrotale de la manière suivante : Il inséra un *très large* fragment de tissu syphilitique riche en tréponèmes d'un côté du scrotum, tandis que le côté opposé n'était infecté qu'avec une émulsion de virus sur une zone scarifiée. L'auteur japonais put constater que l'inoculation de tissu produisait un chancre d'inoculation dans 30 0/0 des cas environ (5 sur 16 lapins), tandis qu'aucune lésion ne se développait par la méthode de scarification.

Il semble bien que la quantité de virus n'est peut-être pas seule à jouer un rôle dans cette expérience, le tissu sous-cutané

(1) NOTHAAS. Neuere Ergebnisse der Experimentellen Syphilisforschung. *Zentr. f. Haut.*, 1928, t. XXVI, p. 441.

(2) P. GASTINEL et R. PULVENIS. Sur le problème biologique de la syphilis inapparente expérimentale. *Ann. Derm. et Syph.*, avril 1932, t. III, pp. 305-331.

(3) HONDA. On reinfection with experimental syphilis, with special regard to the quantity of the spirochetes used for inoculation. *Ac. Derm.*, 1928, t. XII, p. 607.

pouvant être plus sensible à l'infection syphilitique. D'autre part, Matsumoto fait remarquer que les cas positifs étaient survenus chez des lapins qui, primo-infectés en été, avaient présenté des chancres d'inoculation de faible développement, tandis que les autres animaux avaient eu des manifestations locales très marquées à la suite d'inoculations faites au printemps.

Quoi qu'il en soit, ces expériences demeurent des plus intéressantes à maints points de vue. Elles nous font voir en tous cas que le chiffre de 90 jours n'a qu'une valeur toute relative puisque certaines conditions expérimentales peuvent le reculer jusqu'à 217 et même 918 jours, bien qu'une souche homologe ait été employée pour les réinoculations.

Partant de ce principe qu'un organisme immunisé contre une certaine dose de virus pouvait ne plus l'être pour une dose plus élevée, Matsumoto et Kato pratiquèrent des dilutions successives d'une émulsion de virus et les injectèrent dans le derme de la région paravertébrale de lapins infectés en des temps variant de 8 à 53 jours (1).

Ces auteurs purent ainsi quantitativement mesurer le degré de l'immunité. Ils observèrent même que, dès le 8^e jour, un certain état de résistance se manifestait vis-à-vis d'une nouvelle inoculation, résistance qui augmentait au fur et à mesure que le temps s'écoulait depuis la première infection, jusqu'à atteindre l'immunité chancre.

C. — *Rôle de la souche virulente dans la superinfection.*

Si au lieu de pratiquer la réinoculation avec une souche homologue on emploie un virus hétérologue, plus n'est besoin d'avoir recours à des artifices expérimentaux pour obtenir un chancre de superinfection à une époque tardive de l'infection syphilitique. En effet, en pareil cas, bien que l'animal ait acquis l'immunité-chancre vis-à-vis de la souche responsable de son infection première (soit classiquement 90 jours), il se trouve encore réceptif vis-à-vis d'une souche hétérologue, et réagira lors d'une réinoculation pratiquée jusqu'au 500^e jour de son infection (Adachi); 405^e jour (recherches

(1) In MATSUMOTO. *Loc. cit.*

personnelles). On voit donc que contrairement à l'homme qui acquiert une *pan-immunité*, le lapin ne présenterait qu'une *mono-immunité*. Certains expérimentateurs (Mulzer et Nothaas), font remarquer toutefois que pour obtenir des résultats positifs, il faut que la souche hétérologue servant à la réinoculation soit plus vieille que la souche de primo-inoculation, c'est-à-dire qu'il est nécessaire qu'elle ait subi un plus grand nombre de passages sur le lapin. Ces résultats ont conduit ces auteurs à penser qu'abstraction faite des superinfections pratiquées avec de vieilles souches, le lapin possède également une « pan-immunité ».

Dans nos expériences, cependant, la souche H beaucoup plus jeune que la souche Truffi nous a toujours donné des hétéro-inoculations positives sur les lapins préparés avec cette dernière souche T).

D. — *Rôle du siège de la deuxième inoculation dans la superinfection.*

Nous avons vu que l'immunité-chancré ne persisterait que 10 mois environ (Nothaas), un peu plus dans nos expériences. Une pareille immunité s'observe si l'animal primo infecté par voie testiculaire est réinoculé dans l'œil, toujours avec une souche homologue. Mais ici, l'état réfractaire semble diminuer et disparaître après le 5^e mois, plus rapidement même si le testicule infecté est excisé (Mulzer et Nothaas). Le lapin réagira donc par un chancre de l'œil à un moment où une réinoculation testiculaire demeurera négative.

Nombre d'auteurs, parmi lesquels Uhlenhuth et Mulzer, Uhlenhuth et Grossmann, Brown et Pearce, avaient d'ailleurs depuis longtemps remarqué que l'œil était l'organe où le processus d'immunité se faisait le moins sentir puisque d'une part, c'est là que les récides se manifestaient le plus habituellement, et que, d'autre part, les lésions oculaires étaient très souvent les seules manifestations de la syphilis généralisée (1).

(1) Il est intéressant de rapprocher ces faits de ceux observés au cours de l'infection vaccinale. On sait en effet que la cornée ne participe pas à l'état réfractaire du tégument.

E. — *Rôle de la forme et de l'intensité de la première infection sur le résultat de la superinfection.*

I. RÔLE DE LA LÉSION PRIMAIRE ET DES SYMPTÔMES DE GÉNÉRALISATION. — Certains résultats semblent apporter quelques éclaircissements sur le rôle de la lésion primaire dans la constitution de l'immunité.

Bien qu'on observe parfois une résistance marquée à la superinfection chez des animaux dont la lésion d'inoculation a été minime, il nous a semblé, au cours de nos recherches sur la syphilis expérimentale du lapin, et cela en accord avec différents auteurs (Adachi, etc...) qu'un chancre de large développement immunisait davantage l'animal contre une seconde inoculation de virus syphilitique. Pour Kigasawa (1) une lésion primaire n'ayant duré que 20 jours ne suffit pas pour créer une immunité-chancre. Nous avons par ailleurs maintes fois observé que les lapins qui n'avaient présenté aucune lésion clinique lors de leur primo-inoculation, et bien qu'indubitablement infectés, répondaient fréquemment à une nouvelle insertion virulente par la formation d'un chancre typique, alors que les animaux du même groupe, ayant présenté une lésion locale, ne réagissaient plus cliniquement au nouvel apport du virus.

Kigasawa a noté également que, bien qu'ayant évolué pendant 172 jours, l'infection asymptomatique survenant à la suite d'une inoculation intraveineuse, n'immunisait qu'exceptionnellement le lapin contre une nouvelle insertion virulente cutanée.

Ajoutons enfin, que contrairement à l'opinion de Chesney, Brown et Pearce soutiennent que l'excision de la lésion primaire favorise l'éclosion de manifestations d'une syphilis généralisée grave. Nous devons avouer n'avoir jamais observé ces faits malgré que nous ayons enlevé un nombre très élevé de chancres.

Si l'inoculation première est faite par voie endo-veineuse, il est habituel d'observer (tout au moins avec certaines souches), des lésions de généralisation. Dans ce cas, l'état réfractaire vis-à-vis de la formation d'un chancre de réinoculation s'observe plus précoce-

(1) KIGASAWA. Die Bedeutung des Primäraffektes für die Entwicklung der Immunität bei experimenteller syphilis. *Ztschr. f. Immunitätsforschung*, 1929, Bd. LX, p. 69.

ment et plus intensément qu'après une lésion locale de primo-inoculation (Matsumoto).

2. RÔLE DU TEMPS D'INCUBATION ET DE LA DURÉE DE LA LÉSION PRIMAIRE. — La question est d'importance puisqu'elle pose le problème suivant : dans les expériences de réinoculation, doit-on tenir compte du temps écoulé à partir de l'insertion virulente, ou du début des manifestations cliniques ?

Ainsi deux animaux, infectés en même temps, et ayant présenté des lésions locales manifestes, mais après une incubation très différente, se trouveront-ils dans les mêmes conditions biologiques d'immunité vis-à-vis d'une nouvelle inoculation ?

Il est malaisé d'y répondre.

On sait que bien que l'invasion tréponémique à la suite d'une inoculation expérimentale soit excessivement précoce puisqu'elle a pu être ramenée à 30 minutes chez le lapin, et 5 minutes chez le cobaye (Kolle et Evers), l'incubation peut varier dans de larges limites, étant sous la dépendance de nombreux facteurs dont la virulence de la souche employée, la quantité de virus introduit, la saison de l'année, etc... Il ressort des expériences de Kato que si l'incubation a un rôle indéniable dans la production de l'immunité, le facteur le plus important semble être la durée des manifestations cliniques.

D'autre part, nous avons vu précédemment que Matsumoto et Kato ont pu mettre en évidence un certain état réfractaire dès le 8^e jour après l'insertion virulente, en un temps où aucune lésion n'était encore apparue.

Enfin, et malgré que le fait ne soit pas habituel, une réaction sérologique peut se manifester avant le début des lésions cliniques (voir Sérologie).

Éliminant la difficulté qu'il y a à juger exactement du moment où l'insertion virulente commence à « évoluer », nous pensons que compter la « durée de l'infection » du jour même de l'inoculation répond davantage à la réalité des faits.

II. — LA RÉINOCULATION APRÈS TRAITEMENT

A. — *Traitement « stérilisant » (Réinfection).*

Nous avons vu plus haut, le rôle capital de la durée de la première infection avant le traitement « stérilisant » sur les résultats de la réinfection. Nous n'y reviendrons pas. Rappelons d'un mot qu'après un traitement précoce (avant le 45^e jour de l'infection), la réinoculation aboutit à la formation d'un chancre, et qu'à partir de cette date, une nouvelle insertion virulente ne provoque habituellement aucune lésion clinique.

Il est intéressant de rapporter ici les très importantes recherches de Matsumoto (1) qui mettent bien en relief le rôle joué par le temps écoulé entre la guérison et la réinfection.

Cet auteur, stérilisant un lot de lapins à une période *tardive* de leur infection (de 154 à 230 jours), les divise en 2 groupes. Les uns sont réinoculés *tôt* après la fin du traitement (environ 1 mois), les autres à une *époque plus éloignée* (environ 6 mois). Sur 9 lapins du premier groupe, 1 seul présenta un chancre de réinoculation, tandis que 7 animaux sur 8 du second groupe réagirent à l'inoculation par la formation d'une lésion locale typique.

Il ressort nettement de ces expériences que *l'immunité acquise par les lapins pendant leur première infection, survit à la stérilisation de leur organisme, mais que cette immunité n'a qu'une durée éphémère.*

Nous verrons plus loin dans la discussion de l'immunité syphilitique les arguments qu'on peut tirer de tels faits.

B. — *Traitement insuffisant (superinfection).*

Si au lieu de « stériliser » l'organisme des lapins syphilitiques avec de grosses doses de salvarsan, de mercure ou de bismuth, on se contente d'appliquer des doses faibles, les réinoculations pratiquées ultérieurement, à une époque correspondant à la période

(1) MATSUMOTO. *Loc. cit.*

d'immunité-chancrè, sont vouées à l'échec, tout au moins en ce qui concerne la formation d'une lésion locale (Adachi) (1).

Frei, Brown et Pearce, estiment au contraire que dans ces cas la superinfection est possible.

NATURE DE L'IMMUNITÉ SYPHILITIQUE

Les expérimentateurs admirent tout d'abord qu'un des caractères essentiels de l'infection syphilitique provoquée chez les animaux, était la résistance du sujet à une nouvelle inoculation. Ils partageaient l'opinion des cliniciens : « la vérole ne se double pas », disait Ricord.

Mais l'immunité-chancrè que présente un lapin à une nouvelle insertion virulente n'affirme pas que son organisme ne puisse être envahi par les spirochètes récemment apportés : et l'on peut rappeler à cet égard l'opinion de Neisser séparant avec netteté la résistance à la formation d'un nouveau chancre des phénomènes d'immunité vraie.

Cet auteur, en effet, estime qu'il n'existe pas une véritable immunité dans la syphilis, et que l'absence de réaction cutanée locale est liée à un état d'infection qui disparaît lorsque l'organisme n'héberge plus l'agent virulent.

Ainsi est née une doctrine à laquelle beaucoup d'auteurs, Levaditi et Roché, Finger, Yadassohn, Truffi, etc..., se sont rattachés et notamment Kolle (2) qui proposa d'appeler cet état particulier de résistance : *immunité d'infection* (3).

Kolle oppose complètement cet état de non-réinoculabilité à celui d'un organisme ayant acquis une immunité active, réelle.

(1) ADACHI. On experimental reinoculation of syphilis in rabbits. III. Some contributions to the reinoculation of syphilis *Ac. Derm.*, 1925, t. V, p. 205.

(2) KOLLE u. PRIGGE. Beiträge zur syphilis immunität. *Arch. f. Derm.*, 1928, CLV, 121 ; Gibt es eine echte aktive Immunität bei syphilis. *D m. Wochenschr.*, 1929, LV, 985.

(3) Il importe de bien noter ici que les différents tests d'immunité que nous allons étudier sont tous envisagés à l'égard d'une souche homologue employée lors de la réinoculation. Le lapin, en effet, présente une mono-immunité, qui explique sa plus longue réceptivité à l'égard d'un virus étranger.

Toujours pour ce même auteur (1), l'infection qui conditionne cette immunité spéciale ne peut céder qu'à un *traitement précoce* (avant 45 jours), qui rend la réinoculation possible, étant seul capable de stériliser l'organisme. Au contraire, elle résiste au traitement tardif quelle que soit son intensité, et dès lors aucune lésion ne peut être obtenue, l'animal étant toujours parasité par des tréponèmes en un point quelconque de son organisme. Frei (2) accepte cette conception et Prigge (3) admet lui aussi que la non-réinoculabilité est directement liée à la persistance de l'infection première. Elle disparaît par conséquent dès que la stérilisation chimiothérapique est obtenue.

L'inefficacité proclamée par Kolle de tout traitement tardif incapable de stériliser l'infection syphilitique a été l'origine d'une controverse qui ne peut laisser indifférent le syphiligraphe.

En Amérique, notamment, Chesney et Kemp (4) entreprirent toute une série d'expériences pour préciser s'il n'était pas possible d'obtenir la guérison vraie de la syphilis expérimentale, et ils formulèrent la critique du test de guérison utilisé par Kolle, à savoir la survenue d'un chancre de réinoculation.

Les Américains, au contraire, pratiquèrent le passage des gan-

(1) KOLLE. Experimentelle Untersuchungen über die « Abortivheilung » der Syphilis. *D. m. Wochenschr.*, 1922, t. XXXIX, p. 1301; Weiter studien über Heilung der experimentellen Kaninchensyphilis. *D. m. Wochenschr.*, 1924, t. L, pp. 1235-1237; Neue Forschungsergebnisse über experimentelle syphilis. *Klin. Wochenschr.*, 1926, t. V, p. 1849. KOLLE und EVERS. Experimentelle studien über syphilis und Rekurrens Spirochætose IV Ueber die Geschwindigkeit des Eindringens der Spirochæta pallida von der Infektionsstelle in die regionären Lymphdrüsen. *D. m. Wochenschr.*, 1926, p. 1075. KOLLE. Experimentelle Studien mit syphilis und Rekurrens Spirochætose; Untersuchungen zur Frage der aktiven Immunität und Infektions immunität bei Syphilis. *D. m. Wochenschr.*, 1927, t. LIII, p. 1499.

(2) FREI. Ueber Reinokulationsversuche an syphilitischen kaninchen. *D. m. Wochenschr.*, 1927, n° 8, p. 1174.

(3) PRIGGE. *Arch. f. Derm.*, 1928, t. CLV, p. 115.

(4) CHESNEY and KEMP, *J. Exp. Med.* 1924, t. XXXIX, p. 553; Observations on the possibility of cure of experimental syphilis in the rabbit. *Tr. Ass. Am. Physicians*, Philadelphie, 1925, t. XL, pp. 189-194; Studies in experimental syphilis. III Further observations on the possibility of cure of syphilis in the rabbit with arsphenamine. *J. Exp. Med.*, 1925, t. XLII, n° 1, p. 17. CHESNEY. Immunity in syphilis. *Med. Balt.*, 1926, t. V, pp. 463-547. CHESNEY. Immunity in syphilis, Baltimore, 1927. CHESNEY. Present day conceptions of immunity. *Vener. Dis. Inform.*, 20 octobre 1927, t. VIII, pp. 389-393.

gliions lymphatiques du lapin syphilitique présumé guéri, à un animal neuf.

Des animaux infectés furent traités, les uns précocement, avant 45 jours, les autres tardivement, du 180^e au 275^e jour.

Les ganglions de ces animaux se montrèrent avirulents dans les deux cas.

Ils en concluent déjà contrairement à Kolle, que malgré sa difficulté (1), il est possible de *stériliser* la syphilis *même par un traitement tardif*, et ils soulignent ainsi toute l'insuffisance du test cutané de réinoculation.

D'autre part, Chesney et Kemp observent, d'accord avec Kolle, que chez les lapins traités tardivement on ne peut déterminer un chancre de réinoculation. Mais ils diffèrent de l'auteur allemand dans l'interprétation des faits. L'impossibilité de réinfecter l'animal soigné tardivement est due en effet pour Chesney et Kemp, à l'*immunité active* qu'il a acquise avant l'action thérapeutique. Il s'agit d'une immunité vraie qui va rendre l'animal réfractaire, à condition que l'infection ait évolué un certain temps. C'est justement parce que cette immunité ne s'est pas constituée avant une certaine date que les animaux traités précocement, bien que stérilisés de leur infection, comme en témoigne l'avirulence des ganglions, peuvent être réinfectés avec succès.

On saisit toute l'opposition qui existe entre les deux théories, opposition dont les conséquences pèsent sur les doctrines physiopathologiques du traitement de la syphilis, puisque pour l'auteur allemand, le traitement doit être précoce et très énergique, tout effort tardif étant voué à l'insuccès quant à la stérilisation possible. On pourrait, au contraire, déduire de la thèse américaine, qu'il serait préférable de laisser à la syphilis le temps de constituer elle-même son immunité.

Certes, le critérium de Chesney pour juger de l'infection apparaît très séduisant, mais il faut préciser toutes les difficultés qui l'entourent. Prigge (2) a bien fait remarquer la coexistence de la

(1) CHESNEY and KEMP. Studies in experimental syphilis. IV. The survival of *treponema pallidum* in the internal organs of treated and untreated rabbits. *J. Exp. Med.*, 1925, t. XLII, pp. 33-42.

(2) PRIGGE. Die Bewertung der Lymphdrüsenverimpfung für die Beurteilung der *Therapia sterilisans* bei experimenteller syphilis. *Arch. f. Derm.*, 1928, t. CLV, p. 115; *Handb. path. Microorg.*, 1927, t. VII, p. 197.

stérilité des ganglions et de l'infectiosité de certains organes. Il est d'autre part malaisé d'affirmer qu'en un point quelconque de l'organisme, il n'existe pas de spirochètes survivants, le passage de tous les organes étant évidemment impossible.

D'autre part, l'infectiosité même des ganglions nécessite parfois pour être démontrée, des passages en série.

Enfin, on peut concevoir, comme le dit Matsumoto, qu'il est peut-être possible qu'un organe demeure *infecté* sans être *infectant* par passage expérimental. Il suffirait d'admettre pour cela la survivance dans cet organe de spirochètes résiduels en nombre infiniment réduit, incapable de déterminer par transfert, une lésion évolutive.

Et ne pourrait-on également supposer que de tels spirochètes se trouvent dans un état biologique qui leur a fait perdre le pouvoir de s'adapter à un nouvel organisme.

Mais ceci n'est qu'une pure hypothèse. Il n'en reste pas moins que de très nombreux expérimentateurs, parmi lesquels Brown et Pearce, Uhlenhuth et Grossmann (1), Manteufel et Worms (2), Matsumoto, Voëgtlin et Dyer (3) etc... ont vainement cherché la virulence des organes chez les animaux traités même tardivement. Ils ont ainsi confirmé les conclusions de Chesney sur la stérilisation thérapeutique quel que soit le moment où la médication arsenicale ait été utilisée. Aussi considèrent-ils tous que l'immunité est indépendante de la persistance en un point de l'organisme d'un foyer infectieux, et qu'elle relève de processus immunologiques tels qu'on les observe dans les maladies bactériennes.

Il s'agirait donc d'une immunité active vraie qui survit à la guérison.

C'est dans le même sens d'ailleurs que concluent Breinl et

(1) UHLENHUTH und GROSSMANN. Zur Frage der Immunität bei experimenteller Kaninchensyphilis. *C. Bac.*, 1927, t. CIV, p. 166 ; Weitere Untersuchungen zur Frage der latenten (symptomlosen) Infektion bei der experimentellen syphilis des Kaninchens. *Klin. Wochenschr.*, 1927, t. VI, p. 292 ; *Ztschr. f. Immunitätsf. u. exp. Therap.*, 1928, t. LV, p. 380. GROSSMANN. Untersuchungen zur Frage der Aktiven Immunisierung bei experimentelle Kaninchensyphilis. *Ztschr. f. Immunitätsf. u. exp. Therap.*, 1929, t. LX, pp. 470-478.

(2) MANTEUFEL und WORMS. Beiträge zur experimentellen Syphilisforschung. Der Neisserche Lehrsatz. *Centr. f. Bakt.*, 1927, t. CII, p. 23 ; LXXXIV, p. 473.

(3) VOEGTLIN and DYER. Reinoculation as a criterion of cure of experimental syphilis, with reference to arsphenamine, neoarsphenamine, and sulpharsphenamine. *Public. Health. Rep.*, 1925, t. XL, pp. 2511-2519.

Wagner (1). Ils estiment, en effet, qu'il faut tenir compte de cette stérilisation thérapeutique pour « demeurer dans les limites de la réalité ».

Quelle que soit donc la critique théorique et limitative de la valeur du test de Chesney, il faut bien admettre qu'il est à l'heure actuelle, le seul dont nous disposions pour discuter de l'immunité dans la syphilis.

Il apparaît de plus en plus que le témoignage d'une lésion cutanée de réinoculation ne suffit pas à affirmer que l'animal est guéri.

D'ailleurs, la manière même dont l'immunité-chancere se constitue chez un lapin syphilitique, plaide peu en faveur de la doctrine de Kolle. Nous avons vu, en effet, que le pourcentage des réinoculations négatives va en augmentant d'une façon progressive, depuis le 30^e jour jusqu'au 90^e jour.

Aussi voit-on l'organisme devenir de moins en moins apte à la végétabilité d'un tréponème de nouvel apport.

En acceptant la réalité d'une stérilisation lorsque le traitement est fait au sommet de la courbe de non-réinoculabilité, et à juger d'autre part de la guérison par le test de Kolle, on devrait avoir une chute brusque du graphique où s'inscrivaient les résultats négatifs, mais l'expérience prouve qu'il n'en est pas ainsi.

Breidl et Wagner attirant l'attention sur ce point soulignent qu'une telle chute serait en vérité bien invraisemblable : « il faudrait que la modification réelle des tissus ne soit pas due à l'influence de l'infection, mais à la seule présence des spirochètes qui d'une manière quelconque aboliraient la faculté de réagir de l'organisme ».

Les critiques formulées à l'égard de la théorie de Kolle ne restèrent passans réponse de la part de cet auteur, et il introduisit dans la discussion le témoignage des tests dont Chesney et Kemp avaient montré la valeur.

Kolle traite très fortement des lapins syphilitiques, tardivement après leur lésion initiale, soit 3 et 6 mois après leur chancre. Il les laisse au repos un *semestre*, et ensuite leur fait subir une réino-

(1) BREIDL und WAGNER. Untersuchungen über Immunität bei experimenteller Kaninchensyphilis. *Zeitschr. f. Immunität.*, 1929, t. LX, pp. 23-45. BREIDL. Immunität bei experimenteller syphilis. *Med. Klin.*, 1929, t. XXV, p. 1780.

culation avec une souche homologue. Conformément à sa propre théorie, ces animaux sont restés réfractaires quant à une nouvelle manifestation cutanée, et auraient pu ainsi être jugés immuns.

Mais Kolle extirpe leurs ganglions, et constate que très souvent leur transfert à un lapin syphilisé l'animal (1).

Dès lors, il en conclut que des lapins traités tardivement, c'est-à-dire dans les conditions requises par Chesney pour acquérir l'immunité active vraie, ne sont pas réfractaires au virus. En effet, les tréponèmes de réinoculation ont pénétré dans les ganglions en réalisant une syphilis asymptomatique. Il ne s'agirait pas d'une réinfection puisque la thèse de l'auteur allemand soutient l'impossibilité de stériliser tardivement la syphilis, mais bien d'une super-infection selon un mode particulier : *superinfection asymptomatique* (Kolle et Schlossberger) (2).

Le caractère limité de l'immunité syphilitique (3) apparaît ainsi en complète opposition avec la doctrine des auteurs américains.

Chesney et Kemp, répétant les expériences de Kolle, mais réinoculant les animaux *peu de temps* après la fin du traitement, ne retrouvent pas la virulence des ganglions signalée par Kolle.

Ces expériences furent de la part de l'auteur allemand l'objet d'une critique pour avoir été réalisées trop peu de temps après l'action arsenicale thérapeutique.

A son tour cette objection ne semble pas fondée. Matsumoto a montré que l'on pouvait obtenir des réinoculations positives avec un pourcentage normal en pratiquant l'insertion virulente très peu de temps après l'injection arsenicale.

Mais beaucoup plus intéressantes à retenir sont les critiques for-

(1) Pour bien faire saisir la signification de ces expériences, remarquons que Kolle et Prigge ont reconnu, d'après leurs propres observations, qu'un traitement pratiqué à dose non-stérilisante suffit à guérir le chancre, et à faire disparaître les spirochètes des ganglions.

(2) KOLLE und SCHLOSSBERGER. Experimentelle Studien über syphilis und Rekurrens Spirochätose. V. Ueber symptomlose Infektion von Mäusen und Ratten, sowie symptomlose Superinfektionen syphilitischer Kaninchen mit Spirochæta pallida. *Deut. med. Wochenschr.*, 1926, t. LIII, p. 1245. KOLLE. Beiträge zur syphilis Immunität. *Arch. f. Derm.*, 1928, t. CLV, p. 121. KOLLE und PRIGGE. Studien über Immunität bei syphilis. *Arch. a. d. Staats-Inst. f. exper. Therap.*, 1929, Hft. XXII, pp. 18-30.

(3) PRIGGE. *C. Bac.*, 1929, t. XCIV, p. 239 ; cf. Ueber syphilitische Späterkrankungen des Kaninchens nach « symptomloser Infektion ».

mulées par certains auteurs, sur la difficulté de juger de l'échec d'une réinoculation asymptomatique.

Worms (1) a signalé l'irrégularité de distribution des tréponèmes dans les organes. Breinl et Wagner (2) ont récemment montré combien la recherche de la virulence des ganglions était soumise à des facteurs qui n'ont peut-être pas été toujours suffisamment retenus dans les expériences de réinoculation après traitement. En effet, d'après ces auteurs, durant que se constitue l'immunité du lapin, on note un retard de dissémination des tréponèmes jusqu'au relai ganglionnaire.

Aussi pourrait-on conclure à l'échec de la réinfection sur le témoignage erroné d'un ganglion non virulent, parce qu'il a été prélevé trop tôt, bien qu'à la date même qui correspond à l'inféctiosité de cet organe chez le lapin primo-inoculé.

Quoi qu'il en soit, Matsumoto conclut de ses expériences sur l'action du salvarsan employé à titre préventif, que les recherches de Chesney n'ont pas été faites trop précocement après le traitement, de sorte qu'elles ne sauraient être entachées à cet égard par les reproches de Kolle.

C'est à ce dernier, au contraire, que Matsumoto (3) fait grief d'avoir effectué ses réinoculations trop tardivement après la fin du traitement.

Kolle attendait 6 mois, et l'auteur japonais se demande si pendant ce laps de temps, l'immunité vraie, acquise par l'animal avant le début de la thérapeutique arsenicale, n'avait pas subi une atténuation rendant l'animal réceptif.

A l'appui de cette thèse, Matsumoto a fait de très importantes expériences que nous avons d'ailleurs relatées plus haut, en montrant que la durée de l'immunité n'était qu'« éphémère ». Chez les animaux traités tardivement, la réinoculation précoce ou très éloignée, trouve l'animal dans le premier cas, réfractaire, et dans le second, sensible, prouvant ainsi le caractère tout transitoire de l'immunité. Nous avons également rapporté l'observation d'un lapin,

(1) WORMS. Erscheinungslos verlaufende experimentelle Syphilisinfection beim Kaninchen und Affen. *Deutsche med. Wochenschr.*, 1926, t. LII, p. 785. Weitere beiträge zur Frage der Drüseninfection bei experimenteller Kaninchensyphilis. *Centr. f. Bakt.*, 1927, t. CIV, p. 239.

(2) BREINL und WAGNER. *Loc. cit.*

(3) MATSUMOTO. *Loc. cit.*, p. 305.

confirmative de cette opinion partagée également par Nothaas (1). Cet auteur n'assigne à l'immunité-chancrè qu'une durée de 10 mois environ.

Enfin, contrairement à l'opinion de Kolle, la réinoculation d'un animal traité après le 90^e jour peut aboutir à une lésion clinique manifeste ; on ne saurait donc admettre qu'une syphilis asymptomatique soit la seule réponse d'une réinoculation faite dans ces délais et ces conditions d'expériences.

Les recherches de Uhlenhuth et Grossmann, de Matsumoto, montrent déjà les possibilités de réinfection cliniquement apparente chez les animaux traités tardivement.

Nos constatations personnelles mettent ce phénomène en une évidence frappante puisque, en ne tenant compte que des résultats les plus caractérisés, nous avons obtenu 27 0/0 de succès.

En résumé, il ressort de ces recherches que le test proposé par Kolle est manifestement insuffisant pour juger de la persistance ou non de l'infection syphilitique. Dès lors, force est bien d'admettre, dans l'état actuel de nos connaissances, que le témoignage des passages d'organes est le meilleur critérium de guérison.

Logiquement, on en déduirait que l'état réfractaire chez un animal « stérilisé » par le traitement ne peut donc dépendre que d'une immunité acquise, active, procédant de la défense même de l'organisme.

Toute séduisante que soit cette hypothèse opposée à celle de Kolle, nous n'aurons garde de trancher le débat dont toutes les données biologiques ne nous paraissent pas présentement suffisamment élucidées.

Il est bien évident que l'ignorance où nous sommes de la vie du tréponème dans un organe infecté et de ses formes de résistance, n'autorisent pas à affirmer que la « stérilisation » d'un animal se présente aussi simplement qu'au premier abord on le pourrait penser.

Une longue discussion s'élèverait si l'on voulait d'autre part, aborder la nature même de l'immunité que présuppose Chesney.

Malgré les quelques résultats encourageants obtenus par

(1) NOTHAAS. Neuere Ergebnisse der Experimentellen Syphilisforschung. Zentr. f. Haut., 1928, t. XXVI, p. 441.

Yoshida (1) et Rai (2) dans les tentatives d'immunisation passive à l'aide de sérums de lapins syphilités, les documents sont par trop peu probants pour que nous puissions en tirer des conclusions.

En un mot, nos expériences nous autorisent à critiquer le test de Kolle, mais quant au fond du problème et du débat sur la nature intime de l'immunité, nous estimons que la discussion reste ouverte.

Quoi qu'il en soit de ces théories, on peut dans une vue d'ensemble, brièvement schématiser les aspects de l'immunité dans la syphilis expérimentale du lapin. Nos recherches à cet égard aboutissent à des résultats conformes à ceux de Breinl et Wagner.

Tantôt l'immunité sera totale, ne tolérant aucune survie des tréponèmes réinoculés qui disparaissent du lieu d'apport.

Tantôt, bien que suffisante pour empêcher la formation d'un syphilome (immunité-chancr) et raccourcir aussi la durée d'une spirochétémie expérimentale, elle ne pourra cependant empêcher la pénétration du virus jusqu'au relai ganglionnaire (superinfection ou réinfection asymptomatique).

Tantôt enfin, la réinoculation n'aboutira qu'à des lésions dégradées, imprécises et fugaces, contenant des tréponèmes et pouvant ou non s'accompagner de l'infectiosité des ganglions.

L'intérêt que comportent ces différents aspects de l'état réfractaire tient essentiellement en ce qu'ils précisent et limitent la valeur des différents tests qui permettent de juger la guérison de l'animal en expérience, et par conséquent, d'apprécier son immunité.

CONCEPTION GÉNÉRALE DE L'IMMUNITÉ

L'IMMUNITÉ LOCALE. — RECHERCHES SUR L'ALLERGIE

Au même titre que la nature intime de l'immunité-chancr demeure controversée, il reste aussi difficile d'apporter quelques précisions au mécanisme de l'état réfractaire de la peau et des

(1) YOSHIDA. Studies on immunity in Spirochetosis (*in* MATSUMOTO. *Loc. cit.*, p. 299).

(2) RAI. *In* MATSUMOTO. *Loc. cit.*, p. 299.

muqueuses à une nouvelle insertion virulente. Nous ne retiendrons ici ni le rôle qui peut être dévolu aux agents phagocytaires ou aux anticorps, ces discussions nous entraîneraient loin de notre but. Mais un point nous paraît particulièrement utile à aborder. Faut-il considérer que l'immunité syphilitique est acquise sur toute l'étendue des surfaces cutanées simultanément, ou qu'au contraire l'état réfractaire est susceptible de se localiser en certaines régions?

Ce problème a déjà été soulevé depuis longtemps, notamment par Kraus et Volk qui ont comparé les immunités vaccinale et syphilitique en soutenant que l'état réfractaire naîtrait au point d'inoculation du virus et s'étendrait progressivement. Cette manière de voir a été également partagée par Neisser, et Gaucher s'était rallié à la conception d'une immunité régionale.

Les recherches expérimentales faites chez l'homme par différents auteurs, et notamment Marcel Pinard, ont tout d'abord paru infirmer ces vues. En effet, ce dernier avait remarqué que les auto-inoculations de chancres syphilitiques aux porteurs pouvaient être renouvelées avec succès aussi bien au voisinage du premier chancre que dans une autre région de l'organisme. Aussi écrivait-il « que le développement des lésions d'auto-inoculations en des points différents était comparable ». Mais on peut tout de suite objecter à cet expérimentateur que ses recherches étaient faites dans un laps de temps qui n'a pas dépassé au maximum le 31^e jour. Or, ce que l'on sait maintenant à propos de la syphilis du lapin, a permis de bien préciser les délais pendant lesquels la réinoculation demeure possible. Tous les auteurs qui ont expérimenté sur l'homme l'ont fait à une période où l'immunité-chancre n'était pas encore établie. Ce qui le confirme d'ailleurs, c'est que les inoculations faites chez les sujets en période secondaire ne sont généralement suivies d'aucun résultat, ou bien provoquent des lésions minimales sous forme de macules ou de papules qui n'ont plus rien de l'aspect du chancre. Nous signalons ces faits qui sortent du cadre de notre étude pour montrer seulement qu'on ne saurait inférer des résultats obtenus chez l'homme, des déductions valables pour l'étude de l'immunité locale.

L'expérimentation chez l'animal n'a fourni jusqu'ici que peu de documents propres à éclairer ce débat. Sans doute trouve-t-on dans la littérature des recherches nombreuses et assez contradictoires sur les résultats obtenus dans des tentatives de réinoculation

en des points distants du siège de la première insertion virulente.

Les auteurs notamment ont étudié les inoculations croisées faites au niveau de l'œil et du scrotum (Uhlenhuth et Mulzer, Tomaszewski, Adachi, etc...). Pour nous en tenir à la statistique de ce dernier auteur, rappelons que 50 o/o des lapins inoculés sur la cornée demeurent réceptifs lors d'une superinfection scrotale pratiquée de 46 à 109 jours après la primo-infection; au contraire ce pourcentage tombe à 27 o/o environ, quand l'inoculation initiale a été testiculaire et la superinfection oculaire. Il semble donc que la lésion testiculo-scrotale confère mieux que la lésion de l'œil un état réfractaire.

On a vu plus haut, que dans nos recherches sur la superinfection cornéenne chez des lapins d'abord infectés par voie scrotale, 10 o/o environ des animaux demeurent réceptifs du 71^e jour au 149^e jour.

Mais les résultats obtenus s'opposent suivant les expérimentateurs, et l'on ne saurait vraiment tirer de ces recherches des documents pour l'étude de l'immunité locale. Ils prouvent seulement que l'état réfractaire s'étend plus ou moins, mais les délais très étendus pendant lesquels les animaux ont été soumis à l'expérience (jusqu'au 808^e jour : Adachi), ne permettent que difficilement de saisir si le stade initial de l'immunité syphilitique n'est pas, tout d'abord, régional et limité avant d'intéresser la peau et les muqueuses.

Estimant que ce problème était utile à étudier nous avons recherché si chez le lapin, on peut observer la constitution d'une immunité locale.

Dans ce but, nous avons inoculé une série de lapins par voie scrotale, *d'un seul côté*. Après avoir présenté un chancre caractérisé, ils furent traités selon la technique précédemment décrite, du 28^e au 190^e jour de leur primo-inoculation. Toutes précautions étant prises pour éliminer l'action possible de l'arsenic, les réinoculations furent pratiquées *bilatéralement* par voie scrotale, la virulence du matériel employé étant confirmée par des passages positifs sur des animaux neufs.

Il est à bien noter que lors de la réinoculation la lésion primaire avait disparu sans laisser aucune altération appréciable du scrotum.

Remarquons d'ailleurs que des cicatrices traumatiques ou post-

inflammatoires quelconques ne gênent en rien le développement tréponémique. Chesney et Kemp, Pasini ont même montré qu'un tissu de cicatrice non-spécifique peut être plus sensible à la greffe syphilitique que la peau normale.

Au point de vue sérologique, la réaction de Meinicke de ces animaux ainsi traités, *devenait négative*.

L'insertion virulente était faite dans des conditions analogues de chaque côté, notamment en ce qui concerne le volume des fragments inclus.

Les résultats obtenus ont été suivis régulièrement pour établir une comparaison étroite entre les phénomènes qui se produisaient au niveau des deux sacs scrotaux.

Sur 32 animaux préparés, 19 sont parvenus au terme de l'expérience qui s'est échelonnée sur de longs mois.

Voici le schéma de nos protocoles.

Parmi ces 19 lapins, 3 présentèrent une *immunité totale* après le traitement, c'est-à-dire que la nouvelle insertion virulente demeura complètement sans effet. Bien que ces animaux aient été traités à des dates très différentes, respectivement aux 44^e, 47^e et 190^e jours, on ne put noter aucune réaction, et les fragments se résorbèrent aussi vite à droite qu'à gauche.

Deux autres lapins offrirent de la façon la plus caractérisée une *immunité locale* du côté qui avait été atteint par le chancre de primo-insertion. Les fragments introduits à cet endroit se résorbèrent sans déterminer aucun phénomène clinique apparent, tandis que du côté opposé il y eut formation de syphilome typique.

Ces lapins avaient été respectivement traités au 27^e et au 133^e jour.

Chez les 14 lapins restant, il était facile de remarquer des *différences évolutives* très accusées dans la façon de se comporter des fragments.

Tantôt le matériel inoculé au siège du premier chancre subit une régression rapide et parvient à une résorption complète, alors que du côté opposé il persiste pendant quelques jours, très nettement perceptible, pour disparaître enfin au bout d'une dizaine de jours.

Quelquefois cette résorption rapide se fait à la faveur même d'une réaction locale brusque dans son début, brève dans son évolution, et lorsque tout est terminé, on ne perçoit plus le fragment qui subsiste encore au contraire de l'autre côté.

Tantôt les insertions à droite et à gauche constituent une petite nodosité, mais très atténuée du côté déjà infecté, tandis qu'elle dure une quinzaine de jours de plus sous l'autre scrotum.

Enfin, la dernière éventualité est représentée par les cas où le scrotum neuf réagit par la formation d'un chancre de dimensions plus ou moins notables, tandis que la région antérieurement infectée répond seulement par des lésions de type atténué : simple érosion contenant des tréponèmes, ou petite nodosité.

Nous retrouvons donc ici l'existence de ces lésions dégradées que nous avons déjà signalée.

L'étude de l'immunité locale après traitement a encore été envisagée en utilisant pour la réinoculation, une *souche hétérologue*.

Bien que les deux côtés réagissent alors au virus de nouvelle origine, nous avons pu constater des différences notables dans l'apparition, les dimensions et la durée des manifestations cliniques observées sur le scrotum déjà inoculé antérieurement.

Il était intéressant de rechercher également, dans une deuxième série d'expériences, l'existence d'une immunité locale chez des *animaux non traités* ; mais on se heurte pour cela à une difficulté. En effet, quand le chancre de primo-inoculation a disparu, l'animal se trouve à un moment où il a acquis l'état réfractaire (immunité-chancre). Cependant, chez les lapins qui sont ainsi immuns, la nouvelle insertion bilatérale montre à l'observateur attentif des différences évolutives assez caractérisées. C'est ainsi que la disparition des fragments se fait beaucoup plus vite du côté primo-inoculé, et sur de nombreux animaux nous avons pu l'observer très nettement.

Nous insistons tout particulièrement sur ce travail de disparition du matériel inoculé dans la région primo-infectée, processus de résorption que des études en cours cherchent à préciser au point de vue anatomo-pathologique et bactériologique.

Mais beaucoup plus intéressants sont les résultats obtenus en utilisant une *souche hétérologue*, ce qui permet de tourner la difficulté signalée plus haut.

On constate alors qu'un animal ayant présenté un chancre d'un côté, et ayant acquis un état réfractaire consécutif *vérifié par une réinoculation homologue sans succès*, peut offrir lors d'une réino-

culation bilatérale avec un virus hétérologue, un chancre typique du côté neuf, tandis que le côté initialement infecté reste indemne de toute lésion apparente.

Lapin A 8. — Inoc. sous-scrót. *droit*, souche Truffi. Chancre. Réinoc. *bilat.* sous-scrót. le 181^e jour, souche Truffi. Aucune lésion clinique. Deuxième réinoc. *bilat.* au 234^e jour, avec souche H. (hétérologue). Côté où a siégé le premier chancre : pas de lésion clinique ; côté opposé (gauche) gros chancre.

Lapin A 72. — Inoc. sous-scrót. *gauche*, souche Truffi. Chancre. Réinoc. *bilat.* sous-scrót. le 130^e jour, souche H. (hétérologue). Côté déjà inoculé : aucune réponse clinique ; côté opposé (droit) : gros chancre.

Dans d'autres cas, la réinoculation hétérologue provoque de chaque côté des lésions, mais dont les différences évolutives sont frappantes. Il ne s'agira par exemple, à droite, siège du premier chancre, que d'une petite nodosité avortée, tandis qu'à gauche, se constituera un syphilome typique.

Lapin A 73. — Inoc. sous-scrót. *droit*, souche Truffi. Chancre. Réinoc. au 116^e jour, *bilat.* sous-scrót. souche H. (hétérologue). Côté siège du premier chancre : très petit nodule peu évolutif ; côté opposé (gauche) : gros chancre.

Il apparaît donc que l'utilisation d'un hétéro-virus permet de mettre en évidence chez des animaux syphilités, une immunité locale qui aurait passé inaperçue par l'emploi d'une souche homologe lors de la réinoculation.

Au cours de nos recherches, nous avons eu connaissance d'un travail analogue publié par Yoshida (1). Cet auteur conclut également à l'existence d'une immunité locale qui se développerait avant l'immunité générale.

Ainsi donc les hypothèses formulées jadis par Kraus et Volk (2) puis Neisser sur l'extension de l'état réfractaire cutanée trouveraient aujourd'hui leur confirmation expérimentale.

Nous n'avons relevé par ailleurs aucune référence concernant des études systématiques sur ce sujet.

(1) YOSHIDA. Etude sur l'immunité dans les spirochétoses. L'immunité locale dans la syphilis. *Ac. Derm.*, 1930, t. XVI, p. 193.

(2) KRAUS u. VOLK. Experimentelle Studien über lokale Immunität bei syphilis, Vaccine und Tuberculose. *D. m. Wochenschr.*, 1906, p. 1687.

Les recherches que nous venons de résumer autorisent les conclusions suivantes :

1° Quand le traitement rend le tégument du lapin sensible à une seconde inoculation, la région antérieurement infectée offre une résistance manifeste au nouvel apport du virus. Cette immunité régionale est la dernière à céder.

2° L'état réfractaire du lapin syphilitique paraît avoir pour point de départ une immunité locale ; en d'autres termes, la non-réceptivité tégumentaire commence à l'endroit où a siégé le chancre pour se généraliser ensuite. Mais elle garde toujours son caractère contingent, adapté surtout à une souche donnée. Cela explique qu'au moment où l'animal ne réagit plus à une insertion par un virus homologue, il peut fournir avec un hétéro-virus une réponse du côté déjà inoculé.

3° Enfin, il est à penser que le mécanisme de l'immunité syphilitique réside en un processus histiogène qui conditionne la résistance des tissus à un nouvel apport du virus.

Des faits expérimentaux que nous avons pu observer, est-on autorisé à généraliser et à admettre l'inégale répartition de la résistance à une infection nouvelle, laissant certains tissus sensibles alors que d'autres demeurent réceptifs ? Il est certes malaisé, à l'heure actuelle, de l'affirmer ; mais peut-être certaines évolutions cliniques de la maladie trouveraient-elles là leur explication.

Est-il possible, d'autre part, de pénétrer plus avant dans le mécanisme de l'immunité syphilitique, immunité bien spéciale puisque l'absence de réceptivité tégumentaire d'un organisme infecté n'empêche pas la pénétration tréponémique dans les ganglions ?

Nous nous garderons de développer ici des hypothèses qui ne sauraient trouver place dans ce travail limité, et nous formulerons seulement les quelques remarques suivantes :

1° L'origine cellulaire de l'immunité apparaîtrait assez nettement dans certaines expériences de Chesney prouvant que l'état de résistance peut être acquis par un tissu de granulation développé chez un animal, après guérison thérapeutique tardive de sa syphilis ; tissu qui par conséquent n'a pas été infecté lui-même par le tréponème.

L'auteur en conclut que l'état réfractaire des cellules se transmet à leur descendance.

C'est également une immunité cellulaire qu'invoque la théorie de Bergel, et nous n'insisterons pas sur le rôle dévolu, d'après cet auteur, aux plasmocytes et lymphocytes doués d'un pouvoir lytique à l'égard du tréponème.

2° Il resterait encore à tenter de préciser quelles relations doivent être établies entre ce que nous dénommons l'immunité syphilitique et les phénomènes de sensibilisation dont nous avons donné maints exemples en étudiant la superinfection expérimentale.

C'est là poser tout le problème de l'immunité et de l'allergie, termes qui bien loin de s'opposer comme trop souvent on a pu le croire, représentent sans doute, des aspects seulement différents d'un même processus histiogène.

La sensibilisation acquise, conditionnant une réaction d'allergie tissulaire lors d'un nouvel apport virulent, n'est pas à l'opposé d'un état d'immunité. Si l'on veut même envisager la question d'un point de vue très général, mais que nous ne pouvons aborder ici, il y a lieu de penser, nous semble-t-il, que l'allergie est un facteur qui joue un rôle dans la constitution de l'état réfractaire : elle augmente, en effet, les phénomènes inflammatoires locaux au contact du virus syphilitique, par la mobilisation et l'activité de tous les éléments de défense.

Rien donc de surprenant à ce qu'un organisme puisse présenter à la fois des sensibilisations locales comme des immunités locales : celles-ci résultent des moyens de destruction propres, acquis par les cellules sensibles à la suite de la primo-inoculation.

L'état allergique peut conditionner la forme des accidents syphilitiques, et nous n'avons pas ici à dire tout le rôle que certains auteurs, notamment Gougerot, Dujardin et Decamp, font jouer à ce phénomène dans l'évolution de la syphilis.

On voit ainsi que la théorie histiogène explique les tableaux cliniques si variés qui vont des réactions allergiques de sensibilisation tissulaire jusqu'à l'absence de toute modalité lésionnelle, c'est-à-dire, jusqu'à l'immunité-chancro.

CHAPITRE V

LA RÉACTION DE MEINICKE DANS LA SYPHILIS EXPÉRIMENTALE DU LAPIN

SOMMAIRE. — A. Animaux inoculés avec des souches adaptées. — Réaction de Meinicke chez les lapins primo-inoculés : moment d'apparition et durée de la réaction. — Réaction de Meinicke et superinfection. — Réaction de Meinicke chez les animaux réinoculés après traitement. — Réaction de Meinicke et syphilis inapparente. — B. Animaux inoculés avec une souche non adaptée au lapin : l'intérêt du passage par la souris.

Au cours de nos travaux sur la syphilis expérimentale du lapin, nous avons pratiqué des études systématiques sur ses réactions sérologiques. Au début, nous avons concurremment employé la réaction d'opacification de Meinicke, celle de Hecht et de Bordet-Wassermann.

Ainsi que de nombreux auteurs l'ont constaté, nous avons été frappé dans ces recherches préliminaires, par l'existence chez des animaux neufs, de réactions de Hecht et de Wassermann positives. D'autre part, leur infidélité et leurs réponses contradictoires chez des animaux syphilitiques apparaissent assez fréquentes.

Délibérément, nous ne nous sommes pas occupé de préciser la valeur chez le lapin syphilitique de la réaction de fixation, bien que le discrédit que certains auteurs lui aient attribué dans la syphilis expérimentale, ne soit pas complètement justifié ainsi qu'en témoignent les travaux récents de Matsumoto. Cet auteur considère en effet que cette technique, faite dans certaines conditions, conserve une valeur très réelle puisqu'il n'aurait trouvé la réaction de fixation

spontanément positive que dans un très faible pourcentage (1 sur 456 cas).

De même, dans un travail récent, Thomsen et Christiansen (1), employant une technique spéciale, estiment aussi que la réaction de Wassermann offre une régularité beaucoup plus grande qu'on ne le dit généralement.

Quoi qu'il en soit de ce point de vue que nous avons éliminé, nous n'apportons ici qu'une contribution à l'étude de la réaction d'opacification de Meinicke.

A. — RECHERCHES FAITES SUR DES ANIMAUX INOCULÉS AVEC DES SOUCHES ADAPTÉES DEPUIS LONGTEMPS A L'ORGANISME DU LAPIN

Tous nos lapins en expérience ont été inoculés soit avec la souche Truffi, soit avec une souche provenant du laboratoire du professeur Hoffmann, et isolée de l'homme en 1925. Les résultats obtenus sont superposables avec l'une ou l'autre de ces deux souches.

Envisageons d'abord ceux observés sur des animaux primo-inoculés par voie scrotale et présentant un chancre.

Notre statistique porte sur 80 lapins offrant tous, à l'exception de 3 d'entre eux, des lésions les plus caractérisées, mais d'intensité et de durée variables. Disons tout de suite que 75 de ces animaux ont eu une réaction de Meinicke positive et que jusqu'à un certain point, on peut expliquer les raisons pour lesquelles elle fut négative dans les autres cas.

Aussi confirmons-nous la fidélité de la méthode de Meinicke comme l'ont déjà fait Muttermilch et Nicolau (2), et tout dernièrement encore Photinos (3).

(1) THOMSEN u. CHRISTIANSEN. Das Verhalten der Wassermann Reaktion bei experimentell-syphilitischen Kaninchen. *Zeitschr. f. Immunitätsf.*, 1930-1931, p. 31.

(2) MUTTERMILCH et NICOLAU. Séro-diagnostic de la syphilis expérimentale du lapin. *C. R. Soc. Biol.*, 1925, t. XCIII, p. 1497; cf. MUTTERMILCH et COMPAGNON, *C. R. Soc. Biol.*, 1925, t. XCIII, pp. 1222-1225.

(3) P.-B. PHOTINOS. Serologische Untersuchungen bei gesunden und Syphilitischen Kaniachen. *Dermat. Zeitschr.*, 1931, Bd. LXI, p. 400.

I. — RÉACTION DE MEINICKE CHEZ LES ANIMAUX
PRIMO-INOCULÉS

a) *Moment d'apparition.*

La date moyenne d'apparition de la réaction d'opacification est vers le 30^e jour, mais on comprend combien il est difficile d'apporter une précision à cet égard.

La survenue la plus rapide observée dans notre statistique a été le 16^e et le 19^e jour après l'insertion virulente. Dans ces cas, la précocité de cette réaction s'est manifestée de la façon la plus nette puisqu'elle a précédé d'une dizaine de jours la lésion typique. Sans doute, si les réactions avaient été systématiquement effectuées entre le 15^e et le 25^e jour, aurait-on trouvé davantage de réactions précoces.

Nous avons pratiqué assez régulièrement les prises de sang pour la première fois entre le 25^e et le 40^e jour, et souvent, la réaction d'abord négative, devenait positive une huitaine de jours après. Il apparaît donc que la moyenne de 30 jours peut être acceptée, mais ce chiffre n'a qu'une valeur relative.

Il ressort manifestement de nos observations qu'il y a un parallélisme entre la survenue de la réaction sérologique et le début du chancre expérimental, exception faite des cas, d'ailleurs assez rares, où la sérologie précède le chancre.

Donc, à une incubation courte répond généralement un Meinicke précoce, et à une incubation lente, une réaction tardive. Il apparaît d'autre part, qu'il y a, en ce qui concerne le début de la réaction, un rapport assez étroit entre son intensité et celle des lésions cliniques. En effet, les syphilomes rapidement volumineux s'accompagnent d'une manifestation humorale intense, tandis que des chancres de développement atténué ne provoquent que plus tardivement, et souvent même à un moindre degré, la réaction d'opacification.

b) *Durée de la Réaction.*

La réaction persiste au moins tant que dure la lésion syphilitique scrotale, mais très habituellement elle la dépasse de beaucoup, et

TABLEAU 7. — *Moment d'apparition de la Réaction de Meinicke.*

Lapins	Souche	Voie. inoculation	Intervalle, inoculation et Meinicke	Résultat Meinicke	Observations au moment de la sérologie	Lésion clinique définitive
* 3	H	sous-scrót.	16 jours	+	Fragment adhérent Réaction périfocale	Gros chancre
* B 8	H	»	19 »	+	»	»
* 22	H	»	19 »	+	»	»
10	T	»	19 »	+	Début chancre	Chancre
7	H	»	19 »	—	Adhérence des frag- ments	»
17	H	intratestic.	30 »	+	Début chancre	»
18	H	»	27 »	+	Début orchite	Orchite
19	H	»	27 »	+	»	»
20	H	»	27 »	+	»	»
A 71	H	sous-scrót.	28 »	+	Chancre	Chancre
33	H	»	30 »	+	»	»
39	H	intratestic	30 »	+	Orchite	Orchite
A 62	T	»	30 »	+	Aucune lésion clini- que nette	»
A 60	T	»	31 »	+	»	»
A 61	T	»	31 »	+	»	»
A 76	H	sous-scrót.	31 »	+	Gros chancre évolu- tif	Chancre
A 77	H	»	31 »	+	Chancre	»
A 78	H	»	31 »	+	»	»
A 38	H	»	33 »	+	»	»
30	H	»	34 »	+	»	»
25	H	»	36 »	+	»	»
26	H	»	36 »	+	»	»
27	H	s.-cutanée (dos)	36 »	+	Fragment résorbé	0
8	H	sous-scrót.	23 »	—	Début chancre	Chancre
			37 »	+	Chancre net	»
			58 »	+	Gros chancre	»
			23 »	—	Début chancre	»
29	H	»	37 »	+	Gros chancre	»
			29 »	—	Début chancre	»
A 43	T	»	37 »	+	Chancre net	»
			33 »	—	Très petit chancre	»
A 42	T	»	41 »	—	»	»
			62 »	+	»	»
			32 »	—	Aucune lésion clini- que	Orchite légère
⊙ A 64	T	intratestic.	52 »	+	Très petit noyau or- chitique	»
14	H	»	27 »	—	Aucune lésion cli- nique	»
			35 »	+	Orchite	Orchite
			27 »	—	Aucune lésion cli- nique	»
15	H	»	35 »	+	Début orchite	»
			27 »	—	Œdème	»
16	H	»	35 »	+	Noyau orchitique très net	»
			27 »	—	Petit noyau diffus sous la tête de l'épididyme	»
B 22	H	»	35 »	+	Orchite	»

T = souche Truffi ; H = souche provenant du laboratoire du Pr Hoffmann.

* A remarquer l'intensité des lésions.

⊙ Lapin inoculé avec une dose infime d'émulsion virulente.

TABLEAU 8. — *Durée de la réaction de Meinicke.*

Lapins	Souche	Voie inoculation	Lésion clinique	Intervalle inoculation et Meinicke	Résultat Meinicke	Observations
A 42	T	sous-scrot.	chancre	33 jours	—	Très petit chancre.
				41 »	—	Apparition tardive
				62 »	+	du Meinicke. Cour-
				76 »	—	te durée
A 40	T	»	»	28 »	—	Début chancre
				58 »	+	Chancre net
				87 »	—	Chancre rétrocede
				110 »	—	Lésions disparues
A 77	H	»	»	31 »	+	Chancre
				80 »	—	Lésion disparue
A 47	H	»	»	46 »	+	Chancre
				96 »	—	Lésion disparue
A 8	T	»	»	110 »	+	La lésion biopsiée
				140 »	+	avait continué à
				177 »	—	évoluer
				100 »	—	Lésion disparue
A 10	H	»	»	134 »	+	Orchite métastatique
				170 »	±	côté opposé
				52 »	+	Lésions disparues
				86 »	+	Orchite métastatique
A 23	T	»	»	123 »	+	du côté opposé
				153 »	+	entre la 2 ^e et la
				177 »	+	3 ^e sérologie.
				259 »	—	Syphilome de réci-
A 3	T	»	»	68 »	+	dive entre la 3 ^e et
				105 »	—	la 4 ^e sérologie, per-
A 31	H	»	»	55 »	+	sistant au moment
				73 »	—	de la 5 ^e sérologie
2	H	»	»	75 »	+	Lésion évolutive
				90 »	—	Lésion disparue
A 60	T	intratestic.	orchite	31 »	+	Lésion en régression
				127 »	+	Aucune lésion clini-
				141 »	—	que
				31 »	+	Orchite
A 61	T	»	»	127 »	+	Orchite persiste
				141 »	+	Aucune lésion clini-
				30 »	—	que
				52 »	+	Aucune lésion clini-
A 64	T	»	»	125 »	+	que
				150 »	+	Orchite
				15 »	—	Orchite de métastase
				55 »	+	Aucune lésion clini-
30	H	sous-scrot.	chancre	190 »	+	que
				280 »	+	Très petit noyau épi-
				75 »	+	didymaire
				179 »	+	Orchite
4	H	»	»	190 »	+	Métastase orchitique
				179 »	+	côté opposé
				190 »	+	Aucune lésion clini-
				179 »	+	que
				190 »	+	Chancre
				179 »	+	Métastase orchitique
				190 »	+	du côté opposé
				179 »	+	Gros chancre
				190 »	+	Lésion disparue de-
				179 »	+	puis 2 mois 1/2.

RÉACTION DE MEINICKE CHEZ LE LAPIN

nous l'avons trouvée encore positive du 76^e au 280^e jour après l'inoculation.

Passés ces délais, Photinos (1) a observé le caractère toujours négatif de la réaction humorale chez des lapins dont les chancres avaient *disparu* depuis 9 à 12 mois.

Dans quelques cas, en effectuant en série l'examen du sérum, on peut même saisir les échelons régressifs de la réaction qui, en quelques jours, en font complètement virer le sens. Devenue négative, elle peut même offrir une nouvelle phase de positivité si l'animal présente des métastases.

Enfin, une récurrence locale après biopsie est un des facteurs qu'il faut retenir pour expliquer dans certains cas, la très longue durée des réactions sérologiques.

TABLEAU 9. — *La réaction de Meinicke dans la primo-infection.*

Lapins	Souche	Voie inoculation	Lésion	Intervalle inoculation et Meinicke	Résultat Meinicke	Observations cliniques au moment de la sérologie
24	H	sous-scrut.	chancre	40 jours 75 »	+ +	Gros chancre Lésion en pleine évolution
A 44	H	»	»	43 »	+	»
A 48	H	»	»	46 »	+	»
A 49	H	»	nodosité	46 »	—	Petite nodosité avec érosion. Tréponèmes +++
A 50	H	»	chancre	46 »	+	Lésion évolutive
A 55	T	»	?	29 » 35 » 47 » 29 »	— — — —	Erosion. Erosions multiples. Ultra négatif
A 56	T	»	?	35 » 47 » 54 »	— — +	Nodule disparu depuis 10 jours
B 27	T	»	chancre	54 »	+	Syphilome non ulcéré
28	T	»	»	54 »	+	»
29	H	»	»	34 » 58 »	— +	Chancre
46	H	»	»	67 »	+	»
1	H	»	»	75 »	+	Lésion évolutive
5	H	»	»	75 »	+	»

Les animaux figurant sur les autres tableaux ne sont pas reportés ici.

(1) PHOTINOS. *Loc. cit.*

TABLEAU 9 (suite). — La réaction de Meinicke
dans la primo-infection.

Lapins	Souche	Voie inoculation	Lésion	Intervalle inoculation et Meinicke	Résultat Meinicke	Observations cliniques au moment de la sérologie
A 92	H	sous-scrat.	chancre	75 jours	+	Lésion évolutive
A 96	H	»	»	75 »	+	»
A 97	H	»	»	75 »	+	»
A 98	H	»	»	75 »	+	»
A 99	H	»	»	75 »	+	»
A 84	T	»	»	98 »	+	»
B 86	T	»	»	80 »	+	»
				20 »	—	Adhérence du frag- ment
9	H	»	»	31 »	—	»
				85 »	+	Très petit chancre
				20 »	—	Adhérence du frag- ment
11	T	»	»	31 »	—	»
				85 »	+	Petit chancre
				20 »	—	Adhérence du frag- ment
12	T	»	»	31 »	—	Petit nodule
				85 »	+	Syphilome non ulcéré
				42 »	—	
23	H	»	»	75 »	—	
				99 »	+	Syphilome d'appari- tion tardive
				30 »	—	Aucune lésion clini- que
A 72	T	»	»	110 »	+	Chancre persistant
420	H	»	»	110 »	—	Très gros chancres bilatéraux
77	T	»	»	112 »	+	Chancre en voie de rétrocession
				74 »	—	Le fragment inséré (ganglion) com- mence à peine à évoluer
A 95	H	»	»	96 »	—	Syphilome noisette
				117 »	+	Chancre exulcéré
P 436	T	»	»	240 »	—	Gros syphilomes bilatéraux persis- tants
Les animaux figurant sur les autres tableaux ne sont pas reportés ici.						

Sur les 80 animaux primo-inoculés que nous avons étudiés, 5 seulement nous ont offert des réactions négatives à plusieurs reprises. Quoique présentant encore des chancres très étendus, deux d'entre eux avaient des Meinicke négatifs, mais la recherche n'en a été faite qu'après le 100^e jour.

RÉACTION DE MEINICKE CHEZ LE LAPIN

Il faut donc retenir que la réaction humorale peut disparaître avant les lésions cliniques. Nous insistons sur ce fait mis également en évidence par Muttermilch et Nicolau.

Dans le tableau 9 qui concerne les réactions de Meinicke chez les animaux primo-infectés, en dehors de toute considération sur le début de la réaction ou sa durée, on trouvera mentionné les 5 cas où la réaction sérologique a été défailante.

II. — RÉACTION DE MEINICKE ET SUPERINFECTION

Lorsque chez un lapin dont la lésion de primo-inoculation a disparu, et dont la réaction de Meinicke est devenue négative, une deuxième insertion virulente est pratiquée, on n'observe généralement aucune réponse clinique, l'animal se trouvant dans les délais où il a acquis un état réfractaire (immunité-chancres).

La réaction de Meinicke, dans ces cas, demeure le plus habituellement négative. Il est cependant possible de noter sa réapparition,

TABLEAU 10. — *Quelques exemples de la réaction de Meinicke dans la superinfection.*

Lapin	Souche	Lésion d'inocul.	Intervalle inoc. sérologie	Résultat sérologie	Intervalle inoc. réinoc.	Résultat clinique	Meinicke après la réinoc.
A 3	T	chancres scrotal	68 jours	+	113 jours	—	—
			105 »	—			
A 31	H	»	55 »	+			
A 58	H	»	73 »	—	73 »	—	—
			78 »	—	148 »	—	—
			33 »	—			
A 42	T	»	41 »	—			
			62 »	+			
			76 »	—	156 »	—	+
			28 »	—			
A 40	T	»	58 »	+			
			87 »	+			
			110 »	—	110 »	—	+
			110 »	+	181 »	—	—
* A 80	H	»	140 »	+			
			177 »	—	234 »	+	+
			177 »	+			
A 23	T	»	259 »	—	260 »	—	—

* Noter la 2^e réinoculation en *hétérologue* (T) au 234^e jour.

dans des délais normaux, soit une trentaine de jours après la réinoculation, ce qui pose alors le problème de la *superinfection asynptomatique*.

Si enfin le lapin est réinoculé non plus avec une souche homologue, mais avec une souche hétérologue, on peut constater la nouvelle survenue d'un chancre accompagné d'une réaction sérologique positive.

III. — RÉACTION DE MEINICKE CHEZ LES ANIMAUX RÉINOCULÉS APRÈS TRAITEMENT

A des lapins ayant présenté un chancre scrotal, nous avons fait subir un traitement au néo-salvarsan pratiqué selon la technique suivante : 6 injections intraveineuses à la dose de 4 centigrammes par kilogramme de poids corporel, à un intervalle de 6 jours. Les animaux ont été traités du 28^e au 260^e jour de leur infection. Vérification a été faite qu'après les injections arsenicales, la réaction de Meinicke, antérieurement positive, devenait négative, confirmant ainsi à notre tour le résultat bien connu de ce traitement sur les réactions sérologiques.

Après trois semaines d'attente, pour que toute action empêchante du salvarsan ne puisse être incriminée, 25 animaux ainsi préparés furent réinoculés par voie scrotale.

Nous avons décrit plus haut les modalités cliniques de ces réinoculations envisagées au point de vue de l'immunité générale et locale.

D'une façon globale, 20 lapins ont réagi à la réinoculation par la constitution d'une lésion de développement plus ou moins accusé.

Pratiquant la recherche de la réaction de Meinicke dans des délais variant du 28^e au 85^e jour de la réinoculation, nous avons été frappé de la fréquence des réactions négatives. Chez deux lapins seulement, nous l'avons trouvée positive, encore faut-il noter que l'un d'eux fut réinoculé avec une souche hétérologue. Il y a lieu de remarquer que les réactions de Meinicke, négatives chez ces animaux réinoculés après traitement, coïncidaient avec le caractère souvent atténué des lésions et leur évolution habituellement assez brève.

Pour donner toute leur valeur à ces constatations, il eût fallu

RÉACTION DE MEINICKE CHEZ LE LAPIN

répéter, plus que nous ne l'avons fait, les épreuves sérologiques en série, et, sans doute aurait-on pu saisir des réactions éphémères ; mais il n'en reste pas moins que ces résultats s'opposent au type humoral des animaux primo-inoculés.

Peut-être faut-il tenir compte pour expliquer ces faits d'apparence paradoxale, du caractère limité des lésions obtenues, et de la localisation généralement superficielle du chancre de réinoculation.

Tout récemment, Schumacher (1) a insisté sur le siège des manifestations cliniques de la syphilis primaire quant à la survenue de la réaction de Meinicke. Pour cet auteur, les chancres syphilitiques cutanés ne provoquent pas de réaction positive à l'inverse des syphilomes intéressant le testicule.

Différents auteurs également avaient signalé des faits analogues en ce qui concerne la réaction de Wassermann (Adachi, etc...).

TABLEAU II. — *Quelques exemples de réaction de Meinicke dans la réinoculation après traitement.*

Lapins	Souche	Lésion d'inoc.	Intervalle inoc. et traitement	Meinicke après traitement	Intervalle fin traitement et réinoc.	Résultat clinique	Meinicke de réinoc.
74	H	chancre scrotal	80 jours	—	28 jours	Pet. chancre	—
A 91	H	»	43 »	—	78 »	o	—
* A 70	T	»	53 »	—	18 »	Pet. chancres	—
A 19	H	»	170 »	—	68 »	o	—
A 28	H	»	44 »	—	22 »	Chancres	+
					18 »	Chancre	—
						o	—

* A remarquer que la réinoculation après traitement a été faite avec une souche hétérologue (H), ce qui pourrait peut-être expliquer la positivité de la réaction.

IV. — RÉACTION DE MEINICKE ET SYPHILIS INAPPARENTE

Conformément à de nombreuses constatations antérieures, nous avons observé des animaux qui, à la suite d'inoculations scrotales,

(1) SCHUMACHER. Ueber Serumreaktionen bei der Experimentellen Kaninchensyphilis und deren Abhaengigkeit vom Sitz der Klinischen Erscheinungen. *Arch. f. Derm. u. Syph.*, 1932, t. CLXV, p. 1.

ne présentaient aucun symptôme clinique, et qui néanmoins offrirent du 30^e au 160^e jour une réaction de Meinicke positive, qu'il convient d'attribuer à une syphilis inapparente. La survenue de ce test humoral prend une importance d'autant plus grande que l'on peut noter sa modification sous l'influence du traitement. C'est ainsi que des animaux ont offert une atténuation, puis une disparition complète de la réaction de Meinicke après thérapeutique par l'arsénobenzol.

*B. — RECHERCHES FAITES AVEC UNE SOUCHE
DE PROVENANCE HUMAINE ET NON ADAPTÉE AU LAPIN*

Avec une souche isolée de l'homme en 1930, il nous a été impossible d'obtenir des réactions de Meinicke positives chez des lapins qui furent inoculés en partant d'un syphilome de premier passage. Malgré la netteté des lésions obtenues, avec tréponèmes à l'ultramicroscope, les réactions, pratiquées même à plusieurs reprises, restèrent négatives.

En même temps cette souche jeune était utilisée pour inoculer des souris; les organes d'une d'elles furent transplantés sur des lapins, et après ce passage par l'organisme murin, nous avons observé la positivité de la réaction de Meinicke chez 50 o/o des animaux infectés, tant porteurs de chancres qu'en état de syphilis inapparente.

Il est intéressant de remarquer que ces recherches corroborent celles de Nicolau (1) et ses collaborateurs qui viennent de souligner qu'avec une souche récemment isolée de l'homme, on obtient un pourcentage de réactions de Meinicke moindre qu'avec une souche adaptée depuis longtemps au lapin.

Mais nos constatations autorisent à se demander si le passage par l'organisme de la souris ne contribue pas à rendre le virus plus rapidement capable de provoquer des réactions sérologiques chez le lapin.

(1) NICOLAU, L. KOPCIEWSKA et V. CONSTANTINESCO. La réaction de Meinicke chez des lapins infectés avec une souche de syphilis fraîchement isolée de l'homme. *C. R. Soc. Biol.*, 1931, t. CVIII, p. 628.

RÉACTION DE MEINICKE CHEZ LE LAPIN

TABLEAU 12. — Souche jeune et réaction de Meinicke.

Lapins	Souche	Voie d'inoc.	Lésion clinique	Intervalle inoc. et sérologie	Résultat sérologie	Observations
75	L*	intratest.	orchite	75 jours	—	Animal de 1 ^{er} passage
86	L	»	»	75 »	—	Tréponèmes très mobiles à l'ultra-microscope. 1 ^{er} passage
78	L	»	»	70 »	—	1 ^{er} passage
10	L	s.-scrot.	chancres	50 »	+	Lapin inoculé avec les organes d'une souris (voir texte)
				94 »	—	
30	L	»	»	43 »	+	Animal inoculé avec le chancre du lapin 10
* Souche du Laboratoire.						

En résumé, 1° la réaction de Meinicke étudiée en série sur 80 lapins s'est montrée très fidèle; elle apparaît vers le 30^e jour, souvent même plus précocement, et nous l'avons retrouvée jusqu'au 280^e jour après l'inoculation.

2° La réinoculation d'un animal dont les lésions cliniques ont disparu, ne modifie habituellement pas une réaction de Meinicke devenue négative, sauf lorsque la nouvelle insertion virulente est faite avec une souche hétérologue.

3° Bien que les réinoculations effectuées après traitement soient suivies de succès, la réaction de Meinicke demeure généralement négative.

4° Le passage par la souris d'une souche jeune la rend plus apte à déterminer des réactions de Meinicke chez le lapin.

CONCLUSIONS

Nous ne retiendrons dans ces conclusions que les points qui ont été de notre part l'objet de constatations personnelles.

1° Le résultat de l'inoculation d'un matériel syphilitique au lapin est sous la dépendance de certains facteurs, parmi lesquels jouent notamment, l'adaptation de la souche à l'animal, et la quantité du virus introduit.

Un rapport étroit apparaît nettement entre cette quantité et la durée de l'incubation.

La biopsie d'un chancre est très généralement suivie de phénomènes de récidence.

2° La *syphilis asymptomatique*, ou *syphilis inapparente* ou *syphilis muette*, est une véritable *maladie* sans symptômes cliniques, mais qui a cependant une évolution propre dont témoignent la virulence des ganglions, le cycle des réactions humorales, l'acquisition possible, sinon fréquente, de l'immunité et sa disparition sous l'effet du traitement. Elle peut être réalisée par les différentes voies d'apport du virus.

Elle est très fréquente dans les inoculations intracérébrales, et nous l'avons observée après injection dans les capsules surrénales.

Le caractère jeune des souches, la quantité limite de matériel virulent, sont des facteurs favorisant l'obtention d'une telle modalité de l'infection syphilitique expérimentale.

Il apparaît également qu'à certaines périodes les souches offrent des variabilités dans leur virulence, qui augmentent le pourcentage des syphilis asymptomatiques.

3° Dans nos expériences, les lapins syphilitiques n'ont été réinoculables avec une souche homologue, qu'en deçà du 50^e jour, mais

beaucoup plus tardivement lorsqu'on utilise une souche hétérologue.

Très généralement, le chancre de nouvelle inoculation apparaît dans des délais raccourcis, et présente des caractères rapidement ulcéreux. Il offre ainsi une modalité évolutive de type allergique.

4° Lorsque l'animal a été traité précocement, c'est-à-dire avant le 58^e jour de son infection, il est susceptible d'être réinfecté, et nos résultats confirment les conclusions classiques.

Quand la réinoculation est faite, au contraire, après traitement tardif, nous avons observé la fréquence des chancres de réinoculation, à l'opposé des résultats de divers auteurs. Les lésions ainsi obtenues nous amènent à conclure que les lapins traités dans ces conditions, et réinoculés avec une souche homologue, ne limitent pas leur réponse au seul type de la syphilis asymptomatique comme certains expérimentateurs l'ont soutenu.

5° Il semble qu'un chancre de large développement immunise davantage l'animal contre une seconde inoculation de virus syphilitique.

Inversement, les lapins en état de syphilis inapparente n'acquièrent que difficilement, et à un faible degré, l'état réfractaire cutané. L'immunité-chancre s'établit progressivement, et elle persisterait, d'après l'opinion classique, pendant toute la vie de l'animal; ce n'est cependant pas un fait absolu, et nous avons observé la disparition de cette immunité au 405^e jour, bien qu'elle ait été préalablement manifeste lors d'essais infructueux de réinoculations.

6° Nos recherches sur l'immunité locale montrent que la non-réceptivité tégumentaire commence à l'endroit où a siégé le chancre; d'autre part, la région antérieurement infectée, offre une résistance manifeste à un nouvel apport du virus quand l'animal est réinoculé après traitement.

Cette immunité régionale garde toujours son caractère contingent, adapté à une souche donnée.

7° Si le débat demeure ouvert sur la *nature* intime de l'immunité syphilitique (immunité d'infection ou immunité active), nos recherches nous permettent de rejeter le test de réinoculation cutanée de

Kolle comme criterium de guérison, dans les délais au moins, où cet auteur estime la « stérilisation » impossible.

Quant au *mécanisme* de l'immunité, il découle de nos constatations qu'un processus histiogène plus qu'humoral conditionne la résistance des tissus à un nouvel apport du virus.

8° En utilisant une souche syphilitique adaptée depuis longtemps au lapin, nous avons montré la fidélité de la réaction d'opacification de Meinicke chez cet animal, et précisé son moment d'apparition, sa durée, et son cycle évolutif par rapport à la précocité et à l'intensité des lésions cliniques.

Chez les animaux réinoculés en période d'immunité-chancrè, la réaction de Meinicke préalablement disparue, ne réapparaît pas. Exception doit être faite lorsqu'on emploie pour la réinoculation une souche hétérologue. Chez les animaux traités et réinoculés, les lésions locales que l'on peut observer consécutivement à leur réinoculation, ne s'accompagnent généralement pas de réaction de Meinicke positive, au moins dans les délais habituels de son observation.

Utilisant aussi une souche qui venait d'être isolée de l'homme, nous n'avons pas observé de réaction de Meinicke chez des lapins présentant cependant des lésions cliniques manifestes. Mais par contre, après passage de cette souche jeune par la souris, le virus a déterminé chez le lapin des lésions accompagnées de la réaction sérologique positive.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY.

Vu : *Le Doyen,*
V. BALTHAZARD.

Vu : *Le Président de Thèse,*
A. LEMIERRE.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
AVANT-PROPOS	1
<i>Chapitre premier.</i> — HISTORIQUE	3
<i>Chapitre II.</i> — LES MANIFESTATIONS DE LA SYPHILIS EXPÉRIMENTALE DU LAPIN.	6
I. — LES MANIFESTATIONS LOCALES	7
A. — <i>Syphilis oculaire</i>	7
La kératite	7
Chancre de la paup��re	8
B. — <i>Syphilis génitale</i>	8
Chancre de la vulve	8
Chancre du prépuce	8
Chancre scrotal	9
Technique des inoculations. Evolution clinique	9
L'orchite syphilitique	20
Technique des inoculations. Evolution clinique	20
C. — <i>Autres inoculations extragénitales</i>	24
Chancre du dos	24
Chancre de la région paranasale.	25
D. — <i>Inoculations intraviscérales</i>	25
Injections intracérébrales.	25
Inoculations intrarachidiennes et intraneurales	26
Inoculations dans la capsule surrénale.	26
II. — LA SYPHILIS GÉNÉRALISÉE.	28
<i>Chapitre III.</i> — LA SYPHILIS EXPÉRIMENTALE ET LES FACTEURS MODIFIANT SON ÉVOLUTION	31
Le virus syphilitique	32

SYPHILIS EXPÉRIMENTALE

	Pages
Le terrain	37
Rôle du milieu ambiant	41
<i>Chapitre IV. — LA SYPHILIS INAPPARENTE EXPÉRIMENTALE.</i>	46
Définition des termes	46
La syphilis inapparente du lapin primo-infecté	49
Sa délimitation	49
Voies d'inoculation et syphilis asymptomatique	53
Des conditions favorisant la survenue de la syphilis asymptomatique	58
La syphilis asymptomatique des animaux dits réfractaires	63
Considérations générales	66
<i>Chapitre V. — L'IMMUNITÉ DANS LA SYPHILIS EXPÉRIMENTALE DU LAPIN</i>	69
Superinfection	69
Réinfection	69
Réinoculations et syphilis asymptomatique	83
Les réinoculations expérimentales et les facteurs modifiant leurs résultats.	84
La réinoculation sans traitement	85
La réinoculation après traitement	91
Nature de l'immunité syphilitique (immunité d'infection — immunité acquise)	92
Conceptions générales de l'immunité (l'immunité locale — l'allergie)	100
<i>Chapitre VI. — LA RÉACTION DE MEINICKE DANS LA SYPHILIS EXPÉRIMENTALE DU LAPIN</i>	108
A. — <i>Recherches faites sur des animaux inoculés avec des souches adaptées depuis longtemps à l'organisme du lapin</i>	109
Réaction de Meinicke chez les animaux primo-inoculés	110
Moment d'apparition	110
Durée de la réaction	110
Réaction de Meinicke et superinfection.	115
Réaction de Meinicke et réinfection	116
B. — <i>Recherches faites avec une souche de provenance humaine, et non adaptée au lapin</i>	118
CONCLUSIONS	121

SORTI DES PRESSES DE

L'IMPRIMERIE BARNÉOUD

== A LAVAL ==

